

Báo cáo một trường hợp nhược cơ mới khởi phát sau nhiễm SARS-CoV-2 tại thành phố Hồ Chí Minh

Trần Thị Bích Ngọc¹, Đào Duy Khoa²

Bộ môn Thần Kinh, Trường Đại Học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch, TP. Hồ Chí Minh¹

Khoa Nội Thần Kinh, Bệnh viện Vinmec Central Park TP. Hồ Chí Minh²

TÓM TẮT

Covid 19 là đại dịch toàn cầu và gây ra tổn thương chính trên hệ hô hấp. Tuy nhiên, các biểu hiện về thần kinh đã được ghi nhận. Có khoảng 36% trường hợp Covid 19 có biểu hiện về thần kinh với phổ lâm sàng rất rộng, thường gặp nhất là choáng váng và đau đầu. Các trường hợp đột quỵ, viêm não, viêm tủy, liệt Bell, hội chứng Guillaine - Barré, nhược cơ cũng đã được ghi nhận. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ 61 tuổi, khởi phát các triệu chứng của nhược cơ sau khi bị Covid-19. Trước khởi phát triệu chứng đầu tiên của nhược cơ 6 tuần, bệnh nhân sốt, sau đó test PCR coronavirus dương tính và được điều trị Covid ổn định. Triệu chứng nhược cơ của bệnh nhân bao gồm sụp mi, nuốt khó, nói khó. Test kích thích thần kinh lặp lại tần số 3Hz dương tính (đáp ứng giảm trên 10%) ở 3 nhóm cơ: cơ dạng ngón cái ngắn, cơ thang và cơ vòng mắt; kháng thể kháng thụ thể acetylcholine dương tính. Bệnh nhân được điều trị IVIG 2g/kg, methylprednisolone và pyridostigmine, và sau 3 tuần đáp ứng điều trị tốt. Bệnh nhược cơ là một bệnh tự miễn, do tự kháng thể tấn công vào khớp thần kinh cơ. Covid 19 gây ra bão cytokin, làm xáo trộn chức năng hệ thống miễn dịch và có thể tạo ra các kháng thể chuyên biệt, bao gồm các kháng thể chống lại khớp thần kinh cơ.

Từ khóa: Bệnh nhược cơ, SARS-CoV-2, Covid-19.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nhược cơ là một bệnh tự miễn, do các tự kháng thể tấn công vào thụ thể acetylcholine ở màng sau synapse của khớp thần kinh cơ. Biểu hiện của nhược cơ bao gồm sụp mi, song thị, nuốt khó, yếu cơ gốc chi và các cơ hô hấp. Đặc điểm lâm sàng chia khóa là yếu cơ dao động và không đau cơ tại những nhóm cơ đặc biệt (cơ ổ mắt, cơ hầu họng, ...) (6).

Covid-19 là đại dịch toàn cầu, gây tổn thương chính trên hệ hô hấp. Tuy nhiên, các biểu hiện về thần kinh đã bắt đầu được ghi nhận. Các bệnh thần kinh liên quan Covid-19 có phổ lâm sàng rất rộng, bao gồm đột quỵ, viêm não, viêm tủy, liệt Bell, hội chứng Guillaine - Barré, nhược cơ, ... Cơ chế gây tổn thương hệ thống thần kinh của SARS-CoV-2 còn chưa được hiểu rõ hoàn toàn, các giả thuyết được đưa ra bao gồm (1), (3), (5):

1. Sự xâm nhập của virus vào tế bào thần kinh, lan truyền ngược dòng qua synapses và gây tổn thương trực tiếp tế bào thần kinh (thông qua ACE 2 receptor, đường vào từ neuron hành khứu).

2. Đáp ứng viêm toàn thân, bão cytokine, xáo trộn chức năng hệ thống miễn dịch, và tạo ra các kháng thể chuyên biệt.

Ngoài ra, các triệu chứng hậu Covid bao gồm rất nhiều các triệu chứng của hệ thống thần kinh như: mệt mỏi, suy giảm nhận thức, đau đầu, đau cơ, choáng váng, dị cảm, mất ngủ, ... (1). Tất cả các yếu

tổ này đòi hỏi các bác sĩ khi tiếp cận một bệnh nhân đang bị Covid-19 hoặc sau khi đã khỏi bệnh, luôn phải thăm khám cẩn thận để phân biệt các biến chứng của bệnh nhân là do bản thân Covid-19 hoặc hội chứng hậu Covid gây ra hay do bệnh lý thần kinh thực sự. Trong tình huống các bệnh lý thần kinh mới khởi phát sau bị Covid-19, đôi khi rất khó khăn trong chẩn đoán và thực sự là một thách thức trên lâm sàng.

Chúng tôi báo cáo một trường hợp được chẩn đoán nhược cơ mới khởi phát sau khi khỏi bệnh Covid-19 được ghi nhận đầu tiên tại Thành phố Hồ Chí Minh.

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Chúng tôi trình bày một trường hợp bệnh nhân nữ 61 tuổi, không có tiền sử y khoa đáng chú ý trước đây, đến khám với chúng tôi vì ho khạc kém, khó nuốt. Cách 7 tuần trước khởi phát triệu chứng đầu tiên của nhược cơ, bệnh nhân sốt, tự test nhanh kháng nguyên Covid tại nhà dương tính, không điều trị. 7 ngày sau bệnh nhân mệt, khó thở, vào bệnh viện điều trị Covid, test PCR Coronavirus dương tính, được chẩn đoán Covid

mức độ trung bình, thở O2 qua mask và điều trị theo phác đồ Covid mức độ trung bình. Tình trạng ổn dần, được xuất viện vào ngày thứ 15 với PCR Coronavirus trước xuất viện có CT 35. Sau xuất viện bệnh nhân ổn định, không mệt, không khó thở, đi lại và ăn uống bình thường. 1 tháng sau xuất viện, bệnh nhân ghi nhận nuốt vướng, không hằng định nhưng không sặc, ăn uống và nói chuyện bình thường, không mệt, không khó thở, và không điều trị đặc hiệu. 2 tuần sau, triệu chứng ngày càng nhiều hơn, nuốt khó hơn, ho khạc khó, nói khó và thời gian triệu chứng kéo dài hơn, đi khám ở một bệnh viện tuyến trên tại Thành phố Hồ Chí Minh, được chẩn đoán đột quỵ nhẹ và điều trị ngoại trú. Tình trạng không cải thiện, nên hôm sau bệnh nhân vào một bệnh viện tuyến trên khác tại Thành phố Hồ Chí Minh, được nhập viện. Chẩn đoán lúc nhập viện: nuốt khó do tâm lý (chẩn đoán phân biệt: bệnh tiếp hợp thần kinh-cơ), được chụp MRI não, đo điện cơ, kết quả bình thường (hình 3a). Bệnh nhân được xuất viện sau 4 ngày với chẩn đoán xuất viện: Rối loạn lo âu-hội chứng hậu Covid. Bệnh nhân được điều trị chống lo âu, nhưng triệu chứng vẫn không giảm.

Bảng 1. Kết quả các cận lâm sàng quan trọng

Xét nghiệm	Kết quả	Đơn vị	Giá trị bình thường
CK	78.32	U/L	24-180
Kali	3.6	mmol/L	3.5-5.1
Cortisol (8AM)	24.93	µg/dL	AM: 6.7-22.5, PM: <10
TSH	0.822	µIU/mL	0.38-5.33
FT4	14.48	pmol/L	7.9-14.4
CA 125	15.72	U/ml	<35
AFP	1.64	ng/ml	<9
CEA	1.98	ng/ml	<3
CA 19.9	<0.8	U/ml	<35
CA 15.3	3.5	U/ml	<31.4
Cyfra 21.1	1.65	ng/ml	<3.3

IgA	206.8	mg/dL	90-450
IgM	116	mg/dL	70-330
IgG	728.2	mg/dL	800-1800
VS	19	mm sau 1 giờ	
ANA	Âm tính		
Anti-ds DNA	Âm tính		
Globulin-alpha 1	2.29	g/L	2.1-3.5
Globulin-alpha 2	8.49	g/L	5.1-8.5
Globulin-beta 1	3.79	g/L	3.4-5.2
Globulin-beta 2	1.95	g/L	2.3-4.7
Globulin-gamma	7.03	g/L	8-13.5
Kháng thể kháng thụ thể acetylcholine	1.23	mmol/L	<0.5
Kháng thể kháng MuSK	<0.18	U/ml	<0.4
CTscan ngực- bụng-chậu	Bình thường, không ghi nhận thymoma.		
MRI não	Bình thường, không ghi nhận tổn thương thân não		
MRI tùy cổ	Bình thường		

Sau đó bệnh nhân đến khám với chúng tôi trong tình trạng mệt, khó thở phải ngồi, rối loạn vận ngôn nặng, nuốt sặc nặng, sụp mi 2 bên. Khám lâm sàng ghi nhận.



Hình 1. Curtain sign

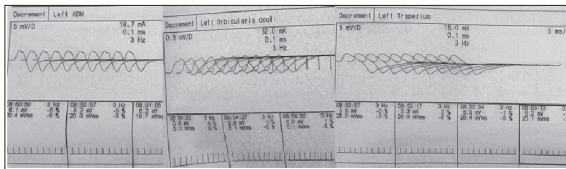
Hình 2. Ice pack test

Simpson test dương tính, Curtain sign dương tính, Ice-pack test dương tính, nâng đầu rất yếu nhưng sức cơ tứ chi gốc 4/5, ngọn 4/5+. Không ghi nhận bất thường cảm giác, phản xạ gân cơ (++)

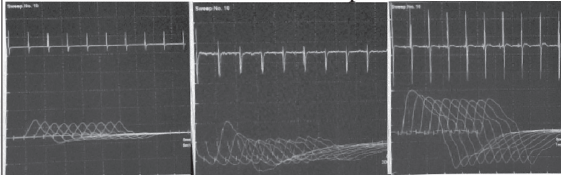
đối xứng, và không có dấu Hoffman hay dấu Babinski (hình 1), (hình 2).

Bệnh nhân được khảo sát lại điện cơ, chuỗi 10 kích thích thần kinh lặp lại tần số 3Hz dương tính, kháng thể kháng thụ thể acetylcholin dương tính, kháng thể kháng MuSK âm tính (hình 3b). Kết quả các khảo sát khác được liệt kê trong bảng 1. Dựa trên các dấu hiệu lâm sàng, cận lâm sàng đã có, chúng tôi chẩn đoán bệnh nhân bị bệnh nhược cơ, phân độ IIB. Bệnh nhân được điều trị với Methylprednisolone 32mg/ngày (cân nặng 45kg), Pyridostigmine 60mg x 6/ngày và IVIG 2g/kg trong 5 ngày.

Triệu chứng cải thiện tốt: Bớt sụp mi, bớt rối loạn vận ngôn, bớt mệt khó thở, nhưng còn ăn sặc và được xuất viện sau khi kết thúc điều trị IVIG. Thuộc xuất viện tiếp tục duy trì Methylprednisolone 32mg/ngày, Pyridostigmine 60mg x 6/ngày. 1 tuần sau xuất viện, bệnh nhân tái khám với các triệu chứng cải thiện rõ: hết nuốt sặc, hết nói đờ, còn sụp mi nhẹ và Simpson test dương tính (hình 4).



3a: Test nhược cơ lần đầu cho kết quả âm tính



3b: Test nhược cơ lần sau cho kết quả dương tính (giảm biên độ trên 10% khi kích thần kinh lặp lại)

Hình 3. Kết quả test nhược cơ



Lâm sàng cải thiện khi xuất viện: Bớt sụp mí, bớt rối loạn vận ngôn nhưng còn nuốt sặc



Tái khám sau xuất viện 1 tuần: Bớt sụp mí, hết rối loạn vận ngôn, hết nuốt sặc

Hình 4. Tình trạng lâm sàng khi xuất viện và tái khám sau 1 tuần

BÀN LUẬN

Trường hợp lâm sàng của chúng tôi xuất hiện triệu chứng đầu tiên của nhược cơ sau khi được xuất viện từ bệnh viện điều trị Covid 1 tháng, với biểu hiện ban đầu là nuốt vướng. Đây là một triệu chứng không chuyên biệt, có thể do nhiều nguyên

nhân khác nhau, từ bệnh lý vùng hầu họng, cho đến các bệnh lý về thần kinh, ...

Hội chứng hậu Covid có rất nhiều triệu chứng, diễn hình thường xuất hiện sau 4 tuần từ lúc nhiễm SARS-CoV-2, gồm có 3 nhóm: các triệu chứng tiếp diễn hoặc mới khởi phát, tổn thương đa cơ quan do Covid-19, và các hậu quả do nhập viện hoặc do tình trạng nặng của Covid-19. Trong nhóm các triệu chứng tiếp diễn hoặc mới khởi phát, có rất nhiều triệu chứng liên quan đến chuyên khoa thần kinh và không đặc hiệu: mệt mỏi, giảm thể lực, khó suy nghĩ khó tập trung, đau đầu, đau cơ, mất ngủ, choáng váng, dị cảm, ... (1). Do đó, khi tiếp cận bệnh nhân có các triệu chứng này, câu hỏi đầu tiên cần phải đặt ra là: đây chỉ là triệu chứng của hội chứng hậu Covid, hay là một bệnh lý thần kinh mới khởi phát sau nhiễm Covid: hội chứng Guillaine-Barré, bệnh cơ, huyết khối tĩnh mạch não, ... Đây là vấn đề thực tế mà các bác sĩ chuyên khoa thần kinh phải đối mặt trong quá trình thực hành lâm sàng, để tránh bỏ sót chẩn đoán, và đôi khi thực sự là một thách thức.

Ca lâm sàng của chúng tôi khởi phát triệu chứng đầu tiên là nuốt vướng, sau đó là nói khó, nuốt sặc, ho khạc kém. Bệnh nhân đã đến khám tại hai bệnh viện lớn tại Thành phố Hồ Chí Minh, với chẩn đoán của bệnh viện thứ nhất là đột quỵ nhẹ, và lần thứ hai được nhập viện vào bệnh viện khác. Trong quá trình nằm viện này, bệnh nhân đã được đo điện cơ, làm các cận lâm sàng tầm soát bệnh thực thể đều cho kết quả âm tính, và chẩn đoán xuất viện là rối loạn lo âu - hội chứng hậu Covid. Điều này cho thấy trong giai đoạn sớm của bệnh, việc phân biệt các triệu chứng hậu Covid với một bệnh lý thần kinh thực thể mới khởi phát sau bị Covid-19 thực sự là một thách thức. Để tránh bỏ sót chẩn đoán, bác sĩ lâm sàng cần phải có sự kiên trì theo đuổi chẩn đoán, kĩ năng khám lâm sàng thật tốt, nắm vững diễn tiến lâm sàng của bệnh, và đặc biệt phải hiểu rõ độ nhạy cũng như độ đặc hiệu của từng loại

cận lâm sàng, từ đó sẽ giúp đưa ra chẩn đoán tốt nhất. Trong thực hành lâm sàng thần kinh, các bác sĩ chuyên khoa thần kinh phải đối mặt với các triệu chứng gợi ý tổn thương thực thể hoặc cơ năng (rối loạn dạng cơ thể, rối loạn giả vờ, rối loạn lo âu,...), trong đó các triệu chứng như nuốt sặc, rối loạn vận ngôn thường là triệu chứng thực thể.

Bệnh nhân đến với chúng tôi ở giai đoạn triệu chứng đã khá điển hình, bao gồm sụp mi, rối loạn vận ngôn, khó thở, các test lâm sàng để chẩn đoán nhược cơ (Simpson test, Ice pack test, Curtain sign) đều dương tính. Do đó chúng tôi đã quyết định khảo sát lại các cận lâm sàng chẩn đoán nhược cơ: điện cơ (test kích thích thần kinh lặp lại), kháng thể kháng thụ thể acetylcholine,... đều cho kết quả phù hợp với chẩn đoán nhược cơ (bảng 1).

Cơ chế gây bệnh nhược cơ mới khởi phát sau nhiễm SARS-CoV-2 chưa được hiểu rõ. Bệnh nhược cơ là một bệnh lý tự miễn, do sản sinh các tự kháng thể chống lại khớp thần kinh cơ. Một số giả thuyết cho rằng, SARS-CoV-2 có các phân tử tương tự với thụ thể acetylcholine, từ đó kích thích sản sinh các kháng thể chống lại thụ thể acetylcholine và gây ra bệnh nhược cơ, nhưng đến nay vẫn chưa xác định được các phân tử này trên SARS-CoV-2. Một câu hỏi khác cũng được đặt ra: bệnh nhược cơ mới khởi phát này chỉ là một sự kiện ngẫu nhiên, hay thực sự là hậu quả sau nhiễm SARS-CoV-2? Đây là câu hỏi khó, và đến nay vẫn chưa có câu trả lời chính xác, vì số lượng ca báo cáo trên thế giới còn rất ít và chưa đủ dữ liệu (2), (3), (4), (5).

Bởi vì số ca báo cáo trên thế giới còn rất ít, chúng tôi vẫn chưa xác định được liệu rằng có sự khác biệt nào trong điều trị và dự hậu lâu dài trong nhóm bệnh nhược cơ khởi phát sau nhiễm SARS-CoV-2 hay không? Tuy nhiên, ca của chúng tôi, và các báo cáo ca khác trên thế giới cho thấy nhóm này vẫn đáp ứng với các điều trị nhược cơ kinh điển: kháng men acetylcholine esterase, steroids, IVIG hoặc thay huyết tương (2), (4), (5).

KẾT LUẬN

Chúng tôi báo cáo một trường hợp đầu tiên bị bệnh nhược cơ mới khởi phát sau nhiễm SARS-CoV-2 tại Thành phố Hồ Chí Minh. Ca của chúng tôi có đầy đủ các đặc điểm lâm sàng điển hình của bệnh nhược cơ (Simpson test, Ice pack test, Curtain sign,...), điện cơ và kháng thể kháng thụ thể acetylcholine dương tính.

Biểu hiện lâm sàng của bệnh rất dễ nhầm lẫn với các triệu chứng của hội chứng hậu Covid, và đòi hỏi một kỹ năng lâm sàng tốt, hiểu biết kỹ lưỡng giá trị của từng khảo sát cận lâm sàng để tránh bỏ sót chẩn đoán. Nhóm bệnh nhân này cũng cho thấy đáp ứng với các điều trị kinh điển đối với bệnh nhược cơ thông thường.

Cơ chế của bệnh được cho là, SARS-CoV-2 có các phân tử tương tự với thụ thể acetylcholine, từ đó kích thích sản sinh các kháng thể chống lại thụ thể acetylcholine. Tuy nhiên đến nay vẫn chưa xác định được các phân tử này từ SARS-CoV-2 và cần được nghiên cứu thêm.

ABSTRACT

Covid 19 is a global pandemic. The most striking manifestation of SARS-CoV-2 is atypical pneumonia and respiratory complications. However, various neurological manifestations are now well recognized. About 36% of Covid-19 cases have neurological manifestations with a very wide clinical range, the most common symptoms are dizziness and headache. Cases of stroke, encephalitis, myelitis, Bell's palsy, Guillain-Barré, and myasthenia gravis have also been reported. We report a case of a 61-year-old female

patient with onset of symptoms of myasthenia gravis after infecting Covid-19. Six weeks before the onset of the first symptom of myasthenia gravis, she had fever, then she was tested for RT-PCR coronavirus which was positive result. Her Covid-19 condition was treated well. Symptoms of myasthenia gravis include ptosis, difficulty swallowing, and dysarthria. Repetitive nerve stimulation test is positive for orbicularis oculi, Acetylcholine receptor-binding antibody was positive. Patient was treated with IVIG 2g/kg, methylprednisolone and pyridostigmine that showed gradual improvement. Myasthenia gravis is an autoimmune disease caused by autoantibodies that against nicotinic Acetylcholine receptors at the neuromuscular junction. Covid 19 causes a cytokine storm, disrupts immune system function, and can produce specialized antibodies, including antibodies against the neuromuscular junction.

Key words: Myasthenia gravis, SARS-CoV-2, COVID-19.

Running title: “Postinfectious Onset of Myasthenia Gravis in a COVID-19 Patient”.

REFERENCES

1. **Ani Nalbandian, Kartik Sehgal, Aakriti Gupta, Mahesh V. Madhavan, Claire McGroder, Jacob S. Stevens, et al. (2021).** Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, VOL 27; 601–615.
2. **Domenico A Restivo, Diego Centonze, Alessandro Alesina, Rosario Marchese-Ragona. (2020).** Myasthenia Gravis Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med*, 173(12):1027-1028. doi: 10.7326/L20-0845.
3. **Inga Koneczny, Ruth Herbst. (2019 Jul 2).** Myasthenia Gravis: Pathogenic Effects of Autoantibodies on Neuromuscular Architecture. *Cells*, 8(7):671.
4. **Meret Huber, Sophia Rogozinski, Wolfram Puppe, Carsten Framme, Günter Höglinger, Karsten Hufendiek, Florian Wegner. (2020).** Postinfectious Onset of Myasthenia Gravis in a COVID-19 Patient. *Frontiers in Neurology* |, doi: 10.3389/fneur.2020.576153.
5. **Shitiz Sriwastava, Medha Tandon, Saurabh Kataria, Maha Daimee, Shumaila Sultan. (2020).** New onset of ocular myasthenia gravis in a patient with COVID19: a novel case report and literature review. *Journal of Neurology*, doi.org/10.1007/s00415-020-10263-1.
6. **Vern C Juel, Janice M Massey. (2007 Nov 6).** Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis*, 2:44. doi: 10.1186/1750-1172-2-44.