

Viêm đa rễ và dây thần kinh mất myelin mạn tính (CIDP) - Những bẫy trong chẩn đoán và cách tiếp cận điều trị

Amro M. Stino MD¹, Elie Naddaf MD², P. James B. Dyck MD², Peter J. Dyck MD²

Phiên dịch: Nguyễn Hải Anh³, Đinh Thị Lợi³

Đơn vị Thần kinh cơ, Khoa Thần kinh, Đại học Y khoa Michigan, Ann Arbor, Michigan¹

Khoa Thần kinh, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota²

Trung tâm Thần kinh, Bệnh viện Bạch Mai³

TỔNG QUAN

Viêm đa rễ và dây thần kinh mất myelin mạn tính (CIDP) là bệnh lý đặc trưng bởi mất cảm giác và liệt tiến triển tăng dần, thường ảnh hưởng đến khả năng vận động của người bệnh cũng như trong việc thực hiện các chức năng sống hàng ngày một cách độc lập. Vì không có các chất chỉ điểm sinh học đặc hiệu, việc chẩn đoán CIDP dựa hoàn toàn vào phán đoán của các bác sỹ lâm sàng, triệu chứng phát hiện khi thăm khám cũng như các biến đổi trên điện cơ và sinh thiết gợi ý tình trạng mất myelin của dây thần kinh. Do đó, bệnh nhân gặp các rối loạn thần kinh khác thường xuyên bị chẩn đoán nhầm với CIDP và được điều trị bằng liệu pháp miễn dịch một cách không cần thiết.

Bài đánh giá này sẽ mô tả chi tiết cách tiếp cận một bệnh nhân có chẩn đoán nghi ngờ CIDP, từ cách phiên giải kết quả điện cơ và dịch não tủy trên những trường hợp có lâm sàng gợi ý, phân biệt các biến thể không điển hình cho đến sàng lọc những bệnh lý có thể gây nhầm lẫn với CIDP. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng đánh giá các phương pháp điều trị hiện đang được áp dụng bao gồm immunoglobulin đường tĩnh mạch (IVIg), corticosteroids (CCS) và trao đổi huyết tương (PE), đồng thời hướng dẫn cách tiếp cận các ca bệnh kháng trị. Cuối cùng, chúng tôi sẽ tập trung

vào việc theo dõi đáp ứng điều trị bằng cách thang điểm tiên lượng khách quan.

Từ khóa: CIDP, chẩn đoán, IVIg, trao đổi huyết tương, steroids, điều trị.

Viết tắt: AL, chuỗi nhẹ mắc phải; A-CIDP, CIDP khởi phát cấp tính; CCS, corticosteroids; CIDP, viêm đa rễ và dây thần kinh mất myelin mạn tính; CMT, Charcot-Marie-Tooth; DNT, dịch não tủy; DADS, bệnh thần kinh ngoại biên vận động cảm giác mất myelin mắc phải ưu thế ngọn chi; EFNS/PNS, Hiệp hội thần kinh học châu Âu/Hội thần kinh ngoại biên; IVIg, globulin miễn dịch đường tĩnh mạch; GBS, hội chứng Guillain-Barré; I-RODS, Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale Thang điểm tàn phế toàn thể trên bệnh nhân bệnh thần kinh ngoại biên qua trung gian miễn dịch xây dựng bởi Rarsch; Ig, globulin miễn dịch; INCAT, Nguyên nhân bệnh thần kinh do viêm và điều trị; IVMP, methylprednisolone đường tĩnh mạch; MAG, glycoprotein liên quan myelin; MCID, sự khác biệt trong cải thiện lâm sàng tối thiểu; CHT, cộng hưởng từ; PE, trao đổi huyết tương; NIS, thang điểm tổn thương thần kinh; POEMS, hội chứng POEMS; SCIG, globulin miễn dịch tiêm dưới da; SIDP, bệnh viêm đa rễ và dây thần kinh mất myelin do viêm bán cấp; TTR, transthyretin.

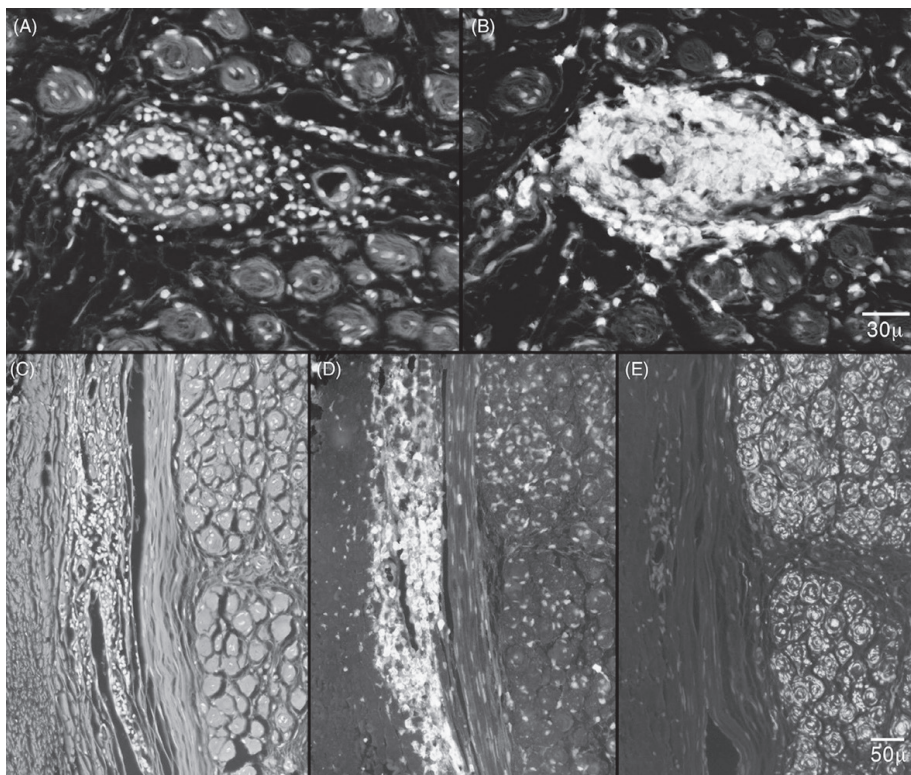
Mục tiêu của bài đánh giá này nhằm hỗ trợ các bác sĩ hiểu rõ về lâm sàng, điện cơ, đặc điểm sinh bệnh học, qua đó giúp chẩn đoán chính xác CIDP và phân biệt chúng với những tổn thương khác, có khả năng nhận diện các biến thể và lên kế hoạch điều trị cho các bệnh nhân CIDP.

1. GIỚI THIỆU

Viêm đa rễ và dây thần kinh mất myelin mạn tính (CIDP) là một rối loạn tự miễn mắc phải gây ảnh hưởng đến chức năng của rễ và dây thần kinh ngoại biên, lâm sàng điển hình với liệt đối xứng cả ngón và gốc chi, mất phản xạ gân xương và tiến

triển bệnh vượt quá 8 tuần [1]. CIDP lần đầu được mô tả và đặt tên bởi Peter. J. Dyck vào năm 1975 [2], tổn thương được mô tả chủ yếu tại các sợi thần kinh lớn có bao myelin dẫn đến triệu chứng liệt và thất điều cảm giác. Tỷ lệ mắc mới hàng năm ước chừng khoảng 1 trên 100000 người. Tỷ lệ nhiễm bệnh dao động tương đối lớn, từ 3 đến 8 ca bệnh trên 100000 người do phụ thuộc vào tiêu chí chẩn đoán và kỹ thuật sử dụng trong đánh giá bệnh nhân [3-5].

CIDP là bệnh lý viêm mất myelin do trung gian đại thực bào, thường liên quan đến đoạn gần hơn là đoạn xa của dây thần kinh.

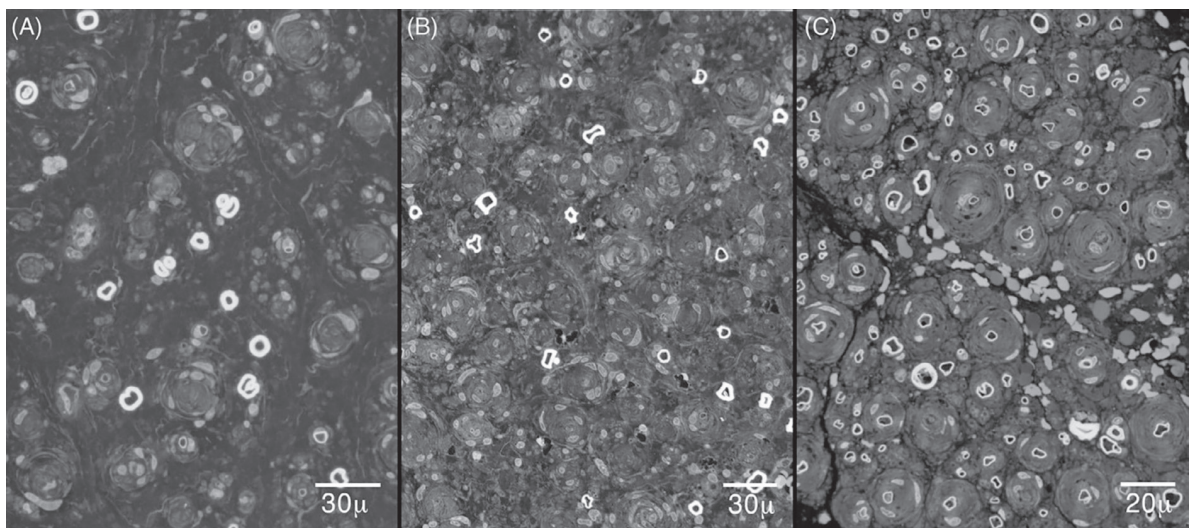


Hình 1. Hình ảnh viêm và “củ hành” quan sát được trên lát cắt ngang cố định bằng parafin của hai bệnh nhân được chẩn đoán CIDP. Bệnh phẩm được nhuộm với hematoxylin-eosin (A) và CD45 (B). Tổn thương lớp vỏ sợi thần kinh (endoneurial) quanh mạch với hình ảnh viêm trên nền “củ hành” của bệnh nhân CIDP. Ba lát cắt liên tiếp hình ảnh nhuộm hematoxylin-eosin của các sợi thần kinh lớn, trong đó lớp vỏ dây (epineurium) và vỏ bó (perineurium) (C) thần kinh mang kháng thể của tế bào T (CD3) (D). Hình ảnh “củ hành” được xác nhận bởi phản ứng của nó với tế bào Schwann (S-100) (E). Thâm nhiễm viêm thường gặp hơn ở các bệnh thần kinh ngoại biên mắc phải [6].

Thâm nhiễm viêm bên cạnh các sợi thần kinh có myelin hoặc quanh mạch tại lớp vỏ dây thần kinh (epineurium). Ở giai đoạn sớm của bệnh, mất myelin theo đoạn chiếm ưu thế (quan sát tốt nhất trên các sợi thần kinh bị rách). Tuy vậy theo thời gian cùng với việc mất myelin tiếp tục diễn ra, tổn thương dạng “củ hành” (các tế bào Schwann xếp chồng lên nhau) sẽ xuất hiện do tích lũy sự tái cấu trúc sợi myelin, từ đó gây ra hiện tượng phì đại dây thần kinh. Hình ảnh “củ hành” trên bệnh nhân CIDP thường xuất hiện với hình thái đa dạng (Hình 2) do tổn thương viêm mất myelin từng đoạn - nằm kế tiếp các sợi thần kinh có myelin bao quanh bởi hình ảnh “củ hành” – bên cạnh các sợi thần kinh có myelin bình thường [6]. Sự mất myelin không đồng đều giải thích lý do tại sao điện cơ điển hình của CIDP có sự phân tán theo thời gian. Cơ chế miễn dịch liên quan đến đến con đường trung gian đại thực bào cho thấy đồng kích thích các yếu tố B7-1 và B70-2 trực

tiếp tấn công các tế bào Schwann và epitope của myelin, mặc dù đích cụ thể của quá trình này hiện còn chưa xác định [7]. Sự xuất hiện của các kháng thể đặc hiệu neurofascin -155 và contactin-1 cho thấy con đường bệnh học liên quan đến các kháng thể kháng nốt và cận nốt (nodal và paranodal) trên một số bệnh nhân. Tuy nhiên, những trường hợp này có đáp ứng điều trị rất đa dạng. Điều trị rộng rãi, bao gồm IVIg, immunoglobulin tiêm dưới da (SCIg), corticosteroids (CCS) và trao đổi huyết tương đều cho thấy hiệu quả trên thể bệnh CIDP điển hình, mặc dù mỗi phương pháp đều có những hạn chế riêng.

Chẩn đoán CIDP hiện tại vẫn còn dựa vào lâm sàng và được ủng hộ bởi điện cơ. Ở bài đánh giá này, chúng tôi sẽ trình bày các bất thường trong chẩn đoán CIDP và cung cấp cách tiếp cận trong thực hành. Tiếp theo, chúng tôi sẽ mô tả các phương pháp điều trị hiện tại và lựa chọn điều trị phù hợp.



Hình 2. Các hình ảnh “củ hành” được quan sát trên lát cắt sinh thiết thần kinh cố định bởi epoxy nhuộm xanh methyl, cho thấy một vài sợi thần kinh có “củ hành” bao quanh trong khi một số sợi thần kinh có myelin không có cấu trúc này, có thể thấy trên bệnh nhân CIDP (mắc phải) khi sinh thiết rễ thần kinh (A), CIDP (mắc phải) (B) và bệnh thần kinh ngoại biên phì đại khu trú của dây thần kinh giữa (CIDP khu trú, mắc phải) (C). Hình thái đa dạng thường phổ biến hơn ở các bệnh thần kinh ngoại biên mắc phải.

2. BẦY TRONG CHẨN ĐOÁN CIDP VÀ ĐIỀU TRỊ QUÁ TAY

Mặc dù tiêu chuẩn chẩn đoán CIDP đã được thiết lập, đặc biệt là tiêu chí của Hiệp hội thần kinh châu Âu/Hội thần kinh ngoại biên (EFNS/PNS) cũng như lâm sàng tương đối dễ nhận biết đối với thể điển hình, chẩn đoán nhầm CIDP vẫn tương đối phổ biến, từ đó dẫn đến việc chỉ định liệu pháp miễn dịch không cần thiết. Chẩn đoán nhầm bệnh thần kinh ngoại biên khác với CIDP được miêu tả chi tiết trong một nghiên cứu thực hiện bởi Allen và cộng sự, trong đó 28 trên 59 (47%) bệnh nhân được chẩn đoán xác định CIDP không thỏa mãn các tiêu chí về lâm sàng và điện cơ. Tác giả Allan cho rằng lỗi chẩn đoán chủ yếu do quá phụ thuộc vào bất thường trong dẫn truyền thần kinh mức độ nhẹ nhưng được giải thích sai là do mất myelin, do tăng không có ý nghĩa protein trong dịch não tủy (DNT) và do đánh giá mức độ cải thiện với điều trị một cách chủ quan thay vì các bằng chứng khách quan.

Trên diện cơ, các tổn thương thường bị kết luận nhầm với CIDP bao gồm suy giảm (tốc độ dẫn truyền và thời gian tiềm) phụ thuộc biên độ ở *Bệnh dây thần kinh phụ thuộc độ dài*, suy giảm (tốc độ dẫn truyền và thời gian tiềm) không phụ thuộc biên độ ở *Bệnh đa dây thần kinh do đái tháo đường*, thay đổi thời gian tiềm đoạn xa đơn độc tại dây thần kinh mào (ghi điện cơ tại cơ duỗi các ngón), và suy giảm dẫn truyền khu trú tại các vị trí gây chèn ép dây thần kinh thường gặp [11]. Do đó, có thể thấy được tầm quan trọng của phân tích điện cơ dựa vào bối cảnh lâm sàng trên từng bệnh nhân cụ thể. Đồng thời, nên cân nhắc những chẩn đoán thay thế khi bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng không điển hình, có bất thường cận lâm sàng không đặc hiệu và không có bằng chứng khách quan trong đánh giá đáp ứng điều trị.

Ngay cả khi chẩn đoán chính xác, việc điều trị quá mức các cũng là một vấn đề quan trọng mà

nguyên nhân chủ yếu là do các bác sĩ không kiên quyết dừng điều trị đúng thời điểm, do bệnh nhân có sự phụ thuộc về mặt tâm lý với điều trị (dù không có chỉ định) và do trong các trường hợp CIDP mạn tính với tổn thương sợi trục thứ phát, điều trị bằng liệu pháp miễn dịch thường không mang lại hiệu quả [12-13].

3. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN CIDP ĐIỂN HÌNH

Kiểu hình kinh điển của CIDP là bệnh lý đa rễ dây thần kinh vận động và cảm giác, có tính đối xứng, yếu kết hợp giữa gốc chi và ngọn chi, mất phản xạ gân xương và không có đau đáng kể. *Mạn tính* được dùng để chỉ tiến triển của bệnh vượt quá 8 tuần. Thiếu hụt vận động ngọn chi thường chiếm ưu thế, tổn thương cảm giác chủ yếu là do thần kinh sợi lớn. Hiện tượng này được lý giải do các sợi thần kinh với nhiều bao myelin nhất sẽ bị tổn thương nặng nề nhất. Bất kể biểu hiện lâm sàng nào mang màu sắc khác với bức tranh điển hình trên nên được cân nhắc bằng một nguyên nhân thay thế hoặc do thể CIDP không điển hình (Bảng 1). Chẩn đoán phân biệt đầu tiên cần nghĩ tới là *Bệnh thần kinh cảm giác sợi lớn thuần túy với thất điều* – một phổ bệnh khác với CIDP. Bên cạnh đó, biến thể CIDP mang tên *Bệnh đa dây thần kinh cảm giác miễn dịch mạn tính* (CISP) [14] cũng nên được cân nhắc. Các bệnh lý thần kinh ngoại biên đa ổ, không đối xứng và ưu thế chi trên cần nghĩ đến chẩn đoán *CIDP đa ổ* [15]. Ngoài ra, bệnh nhân CIDP điển hình thường không có các triệu chứng bệnh hệ thống kèm theo như sốt, đau nhiều, rối loạn thần kinh thực vật và mệt mỏi [16].

4. ĐẶC ĐIỂM ĐIỆN CƠ VÀ TEST ĐIỆN SINH LÝ

Như đã đề cập, một bác sĩ giỏi nên xem xét kỹ lưỡng các dấu hiệu lâm sàng trước khi sử dụng điện sinh lý để phiên giải. Các công cụ chẩn đoán

dựa trên việc mất myelin, ví dụ như bộ tiêu chí của EFNS/PNS, chỉ nên được áp dụng khi tổn thương trên điện cơ cho thấy hình ảnh mất myelin thực sự. Tuy nhiên, việc xác định mất myelin bằng điện sinh lý có thể bị hạn chế bởi “hiệu ứng trần nhà”, khi đó đáp ứng vận động và cảm giác có thể thấp hơn hoặc không xuất hiện trong những ca bệnh khó do mất sợi trục thứ phát, phát tán theo thời gian hoặc chẹn dẫn truyền. Hơn nữa, khi tổn thương chỉ xuất hiện ở rễ thần kinh, bệnh nhân có thể không có các biểu hiện của mất myelin rõ ràng trên điện sinh lý, đặc biệt trong các trường hợp mất sóng F. Khi đó,

điện cơ kim (EMG) là lựa chọn cần thiết để phân biệt. Một bệnh lý với ưu thế mất myelin (chẹn dẫn truyền hoặc phát tán theo thời gian) nên được nghi ngờ khi thay đổi trên điện cơ kim là nhẹ hơn mong đợi (giảm kết tập với duy nhất điện thế tiềm đơn vị vận động kéo dài nhẹ và duy nhất bất thường hoạt động tự phát rải rác), kể cả với sự xuất hiện của giảm biên độ đáp ứng vận động. Ngoài ra, cũng nên chú ý rằng một số bệnh thần kinh ngoại biên mất myelin có đặc điểm điện cơ thỏa tiêu chí của CIDP nhưng có đặc điểm lâm sàng cũng như cận lâm sàng khác biệt.

Bảng 1. Cận lâm sàng hỗ trợ trong chẩn đoán biến thể CIDP và các bệnh lý giống CIDP

Đặc điểm lâm sàng các biến thể của CIDP hoặc các bệnh lý giống CIDP	Cận lâm sàng hỗ trợ chẩn đoán
Bệnh thần kinh phụ thuộc chiều dài ưu thế cảm giác hơn vận động, Bệnh thần kinh ngoại biên ưu thế sợi trục.	HbA1c, acid methylmanoic, vitamin B12, TSH, kẽm, đồng, ceruloplasmin.
Bệnh hạch cảm giác/Bệnh thần kinh ngoại biên do thoái hóa (neuronopathy) cảm giác không phụ thuộc chiều dài.	Kháng thể SSA và SSB, sinh thiết tuyến nước bọt nhỏ, kháng thể kháng Hu, kháng CMRP, điện thế gợi cảm giác, dịch não tủy, CHT rễ thần kinh.
Ưu thế chi trên	Kháng thể kháng GM1 và NS6S (MMN), công thức máu, máu lắng, CRP, bộ xét nghiệm ANCA, ANA, bộ kháng nguyên nhân tách chiết được (ENA), sàng lọc viêm gan, sinh thiết thần kinh, xét nghiệm gene (PMP22 nếu nghi ngờ HNPP)
Bệnh thần kinh mất myelin vận động và cảm giác	Xét nghiệm gene (PMP22), công thức máu, sàng lọc protein đơn dòng, kháng thể glycoprotein liên quan với myelin, nồng độ VEGF, khảo sát hệ xương.
Bệnh thần kinh da dày và rễ vận động và cảm giác	Sàng lọc protein đơn dòng, chuỗi nhẹ tự do huyết thanh, NT-proBNP, aspirate béo, xét nghiệm gene TTR và ^{99m} Tc-PYP.
Từ viết tắt: ANA: kháng thể kháng nhân; ANCA: kháng thể kháng bào tương của bạch cầu đoạn trung tính; CRMP: protein trung gian đáp ứng collapsin; HbA1C: hemoglobin A1C; HNPP: bệnh thần kinh ngoại biên di truyền với nguy cơ liệt do chèn ép; MMN: bệnh dây thần kinh vận động đa ổ; PMP22: protein myelin ngoại biên 22; TTR: transthyretin; VEGF: yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu	

Tăng protein dịch não tủy không phải điều kiện bắt buộc với đa số chuyên gia CIDP. Tuy vậy, do xuất hiện ở hơn 90% bệnh nhân CIDP, bất thường

này giúp củng cố chẩn đoán [17]. Tăng protein dịch não tủy không có tính đặc hiệu, chúng có thể bị ảnh hưởng bởi tuổi và các bệnh lý kèm theo như

đái tháo đường và hẹp ống sống do thoái hóa [18]. Tăng giới hạn của protein DNT lớn hơn ngưỡng 45mg/dL (thường sử dụng) sẽ làm tăng độ đặc hiệu trong chẩn đoán CIDP mà không ảnh hưởng đến độ nhạy (sử dụng điểm cắt 50mg/dL cho bệnh nhân < 50 tuổi và 60mg/dL cho bệnh nhân 50 tuổi [19]). Mặc dù CHT có thể phát hiện tăng kích rễ thần kinh và phình đám rối [20] cũng như siêu âm giúp phát hiện phì đại thần kinh giữa đoạn gần và đám rối cổ [21-22], qua đó giúp củng cố chẩn đoán, CHT và siêu âm sẽ không được tập trung trong bài đánh giá này.

Trong trường hợp các dấu hiệu lâm sàng cho thấy một bệnh cảnh CIDP điển hình, sinh thiết thần kinh là không cần thiết. Tuy nhiên, sinh thiết thần kinh nên được cân nhắc trong các trường hợp bệnh thần kinh ngoại biên tiến triển nhanh hoặc kháng trị, trong những trường hợp bệnh đa ổ, hoặc khi viêm mạch, bệnh mạch máu nhiễm bột hoặc khi nghi ngờ tổn thương dạng u.

5. CÁC ĐẶC ĐIỂM GỢI Ý CIDP KHÔNG ĐIỂN HÌNH HOẶC BỆNH LÝ GIỐNG CIDP

Trong phần tiếp theo, chúng tôi sẽ tập trung vào những đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm mà bác sĩ lâm sàng nên cảnh giác vì có thể là triệu chứng của CIDP không điển hình hoặc bệnh lý giống CIDP (Bảng 1).

5.1. Lâm sàng tiến triển nhanh (dựa vào định nghĩa)

CIDP là một bệnh lý mạn tính có thời gian tiến triển vượt quá 8 tuần. Thể bệnh tiến triển chậm thường gặp ở người trưởng thành, trong khi thể bệnh với các đợt tái phát – lui bệnh thường gặp hơn ở trẻ nhỏ [23]. *Hội chứng Guillian – Barré* nên được nghĩ tới nếu các triệu chứng đạt đỉnh trong vòng 4 tuần từ thời điểm khởi phát. Các bệnh nhân Guillian – Barré có biểu hiện lâm sàng dao động liên quan đến điều trị cũng cần phân biệt với CIDP

[24]. Chẩn đoán CIDP còn gặp khó khăn bởi *thể bệnh khởi phát cấp tính (A-CIDP)* với triệu chứng xuất hiện cấp tính nhưng tiếp tục tiến triển quá 4-8 tuần. Hiện tại, A-CIDP được định nghĩa là khi có ít nhất 3 đợt tái phát sau 9 tuần [24]. A-CIDP thường không được xem như một thể CIDP không điển hình (vốn dựa vào đặc điểm lâm sàng và điện cơ) cho dù tính chất khởi phát cấp tính của nó rất không điển hình. Dù khó khăn, nên chẩn đoán sớm và phân biệt với hội chứng Guillian-Barré vì A-CIDP cần điều trị bằng liệu pháp miễn dịch. Có một vài đặc điểm lâm sàng khá nhạy trong việc chẩn đoán phân biệt A-CIDP với hội chứng Guillian-Barré. A-CIDP thường có biểu hiện ít trầm trọng hơn, không cần thông khí cơ học, hiếm khi ảnh hưởng đến dây thần kinh sọ và có điện cơ biểu hiện tình trạng mất myelin điển hình hơn khi so với hội chứng Guillian-Barré.

Các bệnh nhân trải qua một đợt bệnh và có lâm sàng đạt đỉnh trong 4-8 tuần sẽ được chẩn đoán với một nhóm bệnh riêng biệt là *Viêm đa rễ và dây thần kinh mất myelin bán cấp (SIDP)* dù tương đối ít gặp trên lâm sàng [25,26]. Các bệnh nhân có bệnh thần kinh ngoại biên khởi phát bán cấp với triệu chứng run rờ rết, thất điều, yếu ngón chi, cần chú ý kiểm tra *dưới nhóm CIDP liên quan đến eo Ranvier (nodopathy)*, đặc biệt là kháng thể neurofascin-155 và/hoặc contactin-1 [27], khi đó các protein nằm trên hoặc cạnh eo Ranvier là mục tiêu của kháng thể IgG4, tạo thành một thể bệnh CIDP ít gặp [28]. Cuối cùng, hiệu ứng “wears off” làm các triệu chứng CIDP xấu đi có thể bị nhầm lẫn với CIDP kháng trị [29].

5.2. Bệnh thần kinh phụ thuộc chiều dài ưu thế cảm giác hơn vận động, bệnh thần kinh ngoại biên ưu thế sợi trục.

Bệnh thần kinh ngoại biên phụ thuộc chiều dài ưu thế cảm giác hơn vận động có thể mắc phải do nhiều nguyên nhân và thường xuyên bị chẩn đoán nhầm

với CIDP vì bất thường điện cơ không đặc hiệu được giải thích như một tình trạng mất myelin. Đặc điểm này tương đồng với suy giảm tốc độ dẫn truyền mức độ nhẹ thường gặp trên bệnh đa dây thần kinh do thoái hóa đường phụ thuộc chiều dài.

5.3. Bệnh thần kinh hạch cảm giác/bệnh thần kinh ngoại biên do thoái hóa (neuronopathy) cảm giác không phụ thuộc chiều dài.

Chẩn đoán *bệnh thần kinh hạch cảm giác* nên được nghĩ đến khi bệnh nhân khởi phát với biểu hiện thất điều rõ rệt cùng tổn thương thần kinh sợi lớn chiếm ưu thế. Hai nguyên nhân chính của bệnh hạch thần kinh cảm giác là *bệnh hạch thần kinh cận u* và *hội chứng Sjögren*. Ngoài ra, biến thể cảm giác của CIDP – CISP cũng nên được lưu ý [14, 30]. Mặc dù điện cơ trên các bệnh nhân CISP ít biến đổi, thời gian tiềm cảm giác bản thể thường kéo dài, protein dịch não tủy thường tăng và sinh thiết rễ thần kinh thất lung cho thấy hình ảnh mất các sợi thần kinh có myelin kích thước lớn, hình ảnh “củ hành” (bằng chứng của tình trạng mất myelin và tái cấu trúc myelin đang diễn ra) và đại thực bào tại lớp vỏ sợi thần kinh [14].

5.4. Bệnh dây thần kinh ngoại biên ưu thế chi trên

CIDP đa ổ (bệnh thần kinh vận động và cảm giác mất myelin bất đối xứng đa ổ [MADSAM] hay *hội chứng Lewis-Sumner*) và *Bệnh dây thần kinh vận động đa ổ (MMN)* nên được cân nhắc trên những bệnh nhân có bệnh thần kinh chi trên khởi phát bất đối xứng. Bất đối xứng ở đây được xem là tình trạng yếu cơ không cân xứng, từng ổ và tổn thương ngọn chi không tương xứng, ngược lại với CIDP điển hình vốn thường đối xứng. Đối với các bệnh thần kinh ngoại biên ưu thế chi trên thể sợi trục, *bệnh neuron vận động* cũng là một chẩn đoán phân biệt, đặc biệt khi bệnh nhân có teo cơ rõ rệt và bất đối xứng. Khi các triệu chứng kết hợp với đau vai nhiều, nên nghĩ đến bệnh *viêm thần kinh đám rối cổ* (teo cơ nguồn gốc thần kinh hay *hội chứng Parsonage – Turner*) hoặc *viêm mạch*.

Đặc điểm mất myelin ở bệnh nhân CIDP đa ổ bao gồm giảm tốc độ dẫn truyền, sóng F và thời gian tiềm kéo dài, phân tán theo thời gian và chẹn dẫn truyền. Các đặc điểm này ngược hẳn so với MMN, khi mà “mất myelin” chỉ biểu hiện thông qua chẹn dẫn truyền vận động. Tương tự với CIDP điển hình, sinh lý bệnh của CIDP đa ổ là tình trạng viêm mất myelin, khác hẳn so với sinh lý bệnh của MMN vốn liên quan đến thoái hóa sợi trục và mất không cân đối các sợi thần kinh có bao myelin. Đối với bệnh neuron vận động, điện cơ cho thấy giảm dẫn truyền vận động mức độ nhẹ nhưng suy giảm biên độ đơn vị vận động cơ rõ rệt, cũng như có hình ảnh giật sợi cơ trên điện cơ kim.

5.5. Bệnh thần kinh ngoại biên mất myelin vận động và cảm giác

Hai nhóm bệnh chính bao gồm *bệnh thần kinh ngoại biên mất myelin vận động và cảm giác di truyền* hay *Charcot-Marie-Tooth loại 1 (CMT1)* và *bệnh thần kinh ngoại biên paraprotein huyết* (paraprotein là các immunoglobulins được sản xuất dư thừa bởi các tế bào huyết tương hoặc lympho B). CMT1 thường có biểu hiện lâm sàng tiến triển chậm hơn nhiều. Khi thăm khám, các thiếu sót vận động - cảm giác ưu thế ở ngọn chi, thường xuyên kết hợp với biến dạng pes cavus (bàn chân hình vòm) và ngón chân hình búa, khai thác tiền sử gia đình thường có người mang bệnh. Trên điện cơ, sự mất myelin thường xuyên và đồng bộ (giống nhau giữa các dây thần kinh và giữa các đoạn của cùng một dây thần kinh) và không có chẹn dẫn truyền cũng như phát tán theo thời gian, đồng thời thời gian tiềm sóng F không kéo dài [32]. Hơn nữa, sinh thiết thần kinh cho thấy hình ảnh “củ hành” ở bệnh nhân CMT1 thường lan tỏa, không đa dạng hoặc đa ổ như trên bệnh nhân CIDP [6].

Bệnh dây thần kinh paraprotein huyết là nhóm bệnh không đồng nhất và có lâm sàng giống với CIDP điển hình (Bảng 2). *Bệnh dây thần kinh*

paraprotein huyết IgM với kiểu hình mất myelin đối xứng ưu thế ngón chi mắc phải (DADS) là một bệnh thần kinh ưu thế cảm giác có lâm sàng thất điều và mất thăng bằng tư thế rõ rệt. Kháng thể MAG (glycoprotein liên quan với myelin) xuất hiện trên một nửa bệnh nhân có bệnh thần kinh IgM. Bệnh nhân DADS dương tính với IgM thường kháng trị với liệu pháp miễn dịch CIDP tiêu chuẩn. Mặc dù gammopathy đơn dòng trên bệnh dây thần kinh IgM có ý nghĩa không rõ ràng (MGUS), sự hiện diện của gammopathy đơn dòng IgG hoặc IgA (đặc biệt là lambda) và yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) có thể liên quan tới khối u myelin xơ xương, đôi khi quan sát được trong hội chứng POEMS (polyneuropathy: bệnh đa dây thần kinh, organomegaly: tăng kích thước tạng, endocrinopathy: bệnh lý hệ nội tiết, M-protein, skin changes: thay đổi da).

Về lâm sàng, hội chứng POEMS biểu hiện với bệnh lý đa rễ và dây thần kinh mất myelin vận động và cảm giác nặng nề tương tự như CIDP. Bệnh nhân POEMS thường có các triệu chứng của một bệnh hệ thống, mệt mỏi, phù rõ rệt và thay đổi đặc tính da. Với lâm sàng tăng tiểu cầu trên các bệnh nhân nghi ngờ CIDP, hội chứng POEMS nên được sàng lọc nếu có sự hiện diện của protein đơn dòng [37]. Trên lâm sàng, có thể nhận diện hội chứng POEMS dựa vào một số gợi ý quan trọng bao gồm kém đáp ứng với liệu pháp miễn dịch hoặc đau nhiều gây tàn phế, vốn rất hiếm gặp với CIDP điển hình. Nhiều bệnh nhân POEMS được chẩn đoán ban đầu là CIDP. So với CIDP, tổn thương điện cơ của bệnh nhân POEMS biểu hiện tình trạng mất myelin và thoái hóa sợi trục đồng bộ hơn [38]. Sinh thiết thần kinh trên bệnh nhân POEMS cho thấy thoái hóa sợi trục và tăng sinh mạch mới với ít hình ảnh “củ hành”, đồng thời mức độ mất myelin cũng ít hơn so với khi sinh thiết cơ trên bệnh nhân CIDP [39].

5.6. Bệnh đa rễ và dây thần kinh sợi trục vận động và cảm giác

Bên cạnh hội chứng POEMS, *bệnh lý đa dây thần kinh nhiễm bột mang tính gia đình* (FAP) chuỗi nhẹ (AL) và transthyretin (TTR) cũng có thể biểu hiện với bệnh cảnh đa rễ và dây thần kinh ưu thế sợi trục vận động và cảm giác [40,41]. Khác với CIDP, bệnh thần kinh nhiễm bột thường có triệu chứng của thần kinh tự động rõ rệt (hạ huyết áp tư thế, rối loạn nhu động ruột và rối loạn chức năng cương dương) [16], gây đau thần kinh tiến triển nhanh và kháng trị với liệu pháp điều trị CIDP tiêu chuẩn. Ngoài ra, một số bệnh lý khác cũng có lâm sàng mô phỏng CIDP. Khi bệnh nhân có tiền sử u lympho (đặc biệt là u lympho không Hodgkin), sút cân và triệu chứng không đối xứng, cần phải nghĩ đến *bệnh u lympho tế bào thần kinh* [42]. *Bệnh thần kinh ngoại biên rễ và đám rối cột sống thắt lưng có hoặc không liên quan tới đái tháo đường* cũng có biểu hiện như một bệnh lý đa dây và rễ thần kinh tiến triển, tuy nhiên khác với CIDP, bệnh nhân thường đau dữ dội tại thời điểm khởi phát [43]. Mặc dù vậy, bệnh dây thần kinh rễ và đám rối thắt lưng do đái tháo đường cũng có thể không đau, đặc biệt khi triệu chứng xuất hiện ở cả tứ chi, tổn thương sợi trục đối xứng và sinh thiết thần kinh có thể có hình ảnh nhồi máu và viêm vi mạch (bệnh dây thần kinh rễ và đám rối thắt lưng do đái tháo đường gây đau cũng có thể có hình ảnh này) [44]. Với những bệnh nhân viêm đa rễ và dây thần kinh ưu thế sợi trục vận động có biểu hiện lâm sàng giống CIDP nhưng không thỏa mãn tiêu chí trên điện cơ, nên điều trị bằng liệu pháp miễn dịch và đánh giá đáp ứng một cách khách quan sau vài tháng, nếu có tiến triển sẽ tiếp tục liệu trình. Ngược lại, dừng điều trị nếu không có cải thiện.

6. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ ĐANG SỬ DỤNG: TIÊU CHUẨN THỰC HÀNH VÀ SO SÁNH HIỆU QUẢ

Nguyên tắc điều trị trên bệnh nhân CIDP là đạt

được đợt lui bệnh hoặc giúp cải thiện chức năng và cơ lực một cách có ý nghĩa. Nhiều bệnh nhân cần điều trị trong một khoảng thời gian dài, trong khi một số khác lại nhanh chóng lui bệnh. Dù áp dụng phương pháp nào, liều và số lần điều trị nên được điều chỉnh cho phù hợp với mức độ nặng của bệnh nhân trên nguyên tắc đem lại hiệu quả lớn nhất với liều điều trị thấp nhất.

6.1. IVIg

Các khuyến cáo hiện tại trong thực hành lâm sàng từ EFNS/PNS đều ủng hộ sử dụng liều IVIg thấp nhất có hiệu quả kết hợp với giảm liều theo chu kỳ [9]. Từ năm 1994, hiệu quả của IVIg trên bệnh nhân CIDP đã được mô tả trong một nghiên cứu bắt chéo so sánh IVIg liều 0,4g/kg mỗi tuần với trao đổi huyết tương và cả hai phương pháp đều cho thấy cải thiện trên lâm sàng (đánh giá thông qua thang điểm tổn thương thần kinh NIS) [45]. Một thử nghiệm chéo, nhóm chứng – kiểm soát, đa trung

tâm quy mô lớn chứng minh hiệu quả của IVIg liều 1g/kg mỗi 3 tuần trong cả liệu trình ngắn và kéo dài đã được FDA chấp thuận [46]. Một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên giữa hai nhóm IVIg và methylprednisolone đường tĩnh mạch (IVMP) kết luận hiệu quả có tính cạnh tranh khi sử dụng IVIg liều 0,5g/kg mỗi ngày trong 4 ngày, hàng tháng trong 6 tháng [47]. Qua đó có thể thấy, hiệu quả của IVIg ngày càng được chứng minh. Theo một đánh giá của Cochrane năm 2013, mức độ tàn tật của bệnh nhân CIDP sẽ được cải thiện trong ít nhất 2 đến 6 tuần với NNT là 3 [48]. Tuy vậy, không phải mọi bệnh nhân CIDP đều được hưởng lợi từ IVIg. Trên nhóm bệnh CIDP với kháng thể nốt – cận nốt (nodopathy) neurofascin – 155 và contactin - 1 (thuộc dưới nhóm IgG4), IVIg không chứng minh được hiệu quả do IgG4 hoạt hóa không hoàn toàn và có tính hấp dẫn yếu với thụ thể Fc của tế bào hiệu lực [49,50].

Bảng 2. Bệnh thần kinh ngoại biên paraprotein huyết giống CIDP

Dưới nhóm kháng thể đơn dòng	Rối loạn tế bào huyết tương	Đặc điểm tổn thương TK ngoại biên	Rối loạn TK TV	Triệu chứng bệnh hệ thống	Chất chỉ điểm hữu ích
IgM kappa hoặc lambda	MGUS	Mất myelin ưu thế cảm giác, phụ thuộc chiều dài	-	-	Kháng thể MAG
	Hội chứng Wandenstrom macroglobulin niệu	Bệnh thần kinh ngoại biên tương tự MGUS – IgM liên quan sợi trục nhiều hơn	-	Có	Hemoglobin, tiểu cầu, nồng độ IgM, beta 2 microglobulin
IgA hoặc IgG lambda	Hội chứng POEMS	Bệnh đa rễ và dây thần kinh vận động và cảm giác, tổn thương mất myelin nhiều hơn sợi trục.	-	Có	Tiểu cầu (giảm tiểu cầu, VEGF) xét nghiệm hệ nội tiết

Bất kể dưới nhóm nào gồm duy nhất chuỗi nhẹ	Bệnh nhiễm bột chuỗi nhẹ mắc phải	Bệnh sợi trục vận động và cảm giác (hoặc bệnh đa rễ và dây thần kinh) phụ thuộc chiều dài	-	Có (Thể trạng ốm yếu)	Protein niệu 24h, công thức máu, creatinin, alkaline phosphate, troponin, peptid bài niệu não, hoặc nồng độ proBNP
AL: bệnh nhiễm bột chuỗi nhẹ mắc phải, BNP: protein bài niệu não; DADS: bệnh thần kinh ngoại biên cảm giác vận động mắc phải ưu thế ngọn chi; glycoprotein liên quan myelin; MGUS, gammopathy đơn dòng không có ý nghĩa không xác định; NCS: khảo sát dẫn truyền thần kinh; NT proBNP, peptide bài niệu não; POEMS, bệnh đa dây thần kinh, phì đa tạng, bệnh lý hệ nội tiết, protein – M và thay đổi đặc tính da; VEGF, yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu.					

Liều IVIg tối ưu vẫn đang được tiếp tục nghiên cứu, phổ biến nhất là điều trị mỗi 3 hoặc 4 tuần (dựa trên thử nghiệm ICE và IMC) và dường như đây là liều trung bình có hiệu quả ở đa số người bệnh. Bên cạnh đó, trong điều trị CIDP, nguyên tắc quan trọng nhất là không có một liều tiêu chuẩn trên mọi người bệnh mà cần phải điều chỉnh phụ thuộc vào nhu cầu và đáp ứng của từng bệnh nhân. Một vài nghiên cứu ủng hộ quan điểm dùng IVIg đột ngột. Liều nạp tiêu chuẩn 2g/kg được sử dụng và nhắc lại sau 6 tuần nếu lâm sàng không ổn định hoàn toàn. Sau đó, bác sỹ sẽ đánh giá mức độ tiến triển và sử dụng khoảng thời gian đến lúc cải thiện như một thông số cho những lần điều trị sau [51]. Một vài nghiên cứu khác ủng hộ quan điểm tối ưu hóa liều IVIg bằng việc sử dụng nồng độ IVIg như một chất chỉ điểm sinh học (chênh lệch IgG trước và sau điều trị), việc làm này sẽ giúp cá thể hóa điều trị mặc dù chúng không tương quan với cải thiện lâm sàng một cách tốt nhất [52-54]. Đánh giá tác động kinh tế và lâm sàng giữa các liều điều trị, Rajabally và Afzal cho rằng liều cá thể hóa đem lại hiệu quả điều trị không thua kém, đồng thời tiết kiệm hơn so với liều tiêu chuẩn [55]. Các nghiên cứu hiện đang được thực hiện tập trung vào ba liều khác nhau, bao gồm duy trì tần số mỗi 3 tuần, giảm liều và tăng tần số (<14 ngày) [54-57]. Cơ sở cho việc sử dụng IVIg dài hạn trên bệnh nhân CIDP

dựa vào dược động học của chúng [29-58]. Sau khi truyền tĩnh mạch, nồng độ IgG đạt đỉnh ngay lập tức và giảm dần trong vòng 2 đến 4 ngày khi IgG xâm nhập vào khoảng ngoại bào. Thời gian bán thải của IgG dao động từ 21 đến 30 ngày và chúng sẽ nhanh chóng giáng hóa khi đi vào khoảng nội bào mà chìa khóa cho quá trình này là thụ thể FcRn của tế bào nội mạch bào hòa, vốn có chức năng bảo vệ IgG từ quá trình nhập bào và giáng hóa tiêu thể [29]. Hơn nữa, có sự khác biệt lớn giữa chênh lệch nồng độ IgG từ “đáy tới đỉnh” khi so sánh giữa liều IVIg cao, thưa (2g/kg mỗi tháng) với liều IgG thấp, mau tiêu dưới da (0,5g/kg mỗi tuần) [59].

Trong quá trình điều trị, bệnh nhân có thể xuất hiện các tác dụng phụ như đau đầu, ban ngoài da [60] và nghiêm trọng hơn cả là các biến cố gây huyết khối. Cần cẩn trọng khi sử dụng IVIg ở các bệnh nhân có bệnh mạch vành, tiền sử nhồi máu cơ tim gần đây, đột quỵ hoặc các bệnh lý huyết khối khác, tình trạng tăng đông (mắc phải hoặc có tính gia đình), sử dụng thuốc tránh thai đường uống hoặc có kế hoạch đi du lịch. Sử dụng IVIg sẽ làm tăng nguy cơ tổn thương thận trên bệnh nhân cao tuổi, có bệnh thận kèm theo và tiền sử tiểu đường. Có thể dự phòng phản ứng dị ứng và đau đầu bằng việc điều trị trước đó với kháng histamine, corticosteroids hoặc thuốc kháng viêm không steroid. Một nghiên cứu đã cho thấy không có sự

khác biệt trong việc hình thành các biến cố huyết khối giữa nhóm điều trị IVIg liều hàng ngày hoặc hàng tháng, tuy vậy các yếu tố nguy cơ bệnh mạch máu nên được sàng lọc trước khi điều trị với IVIg [61]. Chức năng thận cũng cần được theo dõi định kỳ. Do sucrose có thể làm gia tăng tổn thương thận và glucose gây tăng đường máu, nên sử dụng dung môi từ các dung dịch áp lực thẩm thấu thấp.

6.2. Immunoglobulin dưới da

Trong quá trình đánh giá hiệu quả của IVIg [46,48], chúng tôi luôn tự hỏi liệu immunoglobulin có thể được sử dụng một cách thuận tiện và ít tác dụng phụ hơn không? Immunoglobulin tiêm dưới da (SCIg) xuất hiện như một lựa chọn thay thế tiềm năng cho IVIg. Tính hiệu quả và dễ dung nạp của SCIg đã được xác nhận qua một thử nghiệm quốc tế nhóm chứng có kiểm soát, ngẫu nhiên, quy mô lớn [62]. Theo đó, liều cao (0,4g/kg) và liều thấp (0,2g/kg) được sử dụng mỗi tuần tuy không cho thấy sự khác biệt giữa hai nhóm với nhau nhưng đều hiệu quả hơn nhóm chứng. So với IVIg, tác dụng phụ tổng thể của SCIg là ít hơn.

Trở ngại chủ yếu trong điều trị bằng SCIg là gây kích ứng da phụ thuộc liều nhưng sẽ giảm dần theo thời gian [63]. Với những bệnh nhân khó tiếp cận hoặc có tác dụng phụ với đường truyền tĩnh mạch, có hiệu ứng “tắt” cuối liều hay đơn giản vì tính tiện lợi, cần nhắc lựa chọn SCIg thay thế IVIg về cơ bản là an toàn và hợp lý [64]. Tuy vậy, do chưa có đầy đủ bằng chứng về lợi ích của SCIg trên CIDP chưa điều trị, bệnh nhân cần phải ổn định với IVIg trước khi chuyển sang SCIg.

6.3. CCS (Corticosteroid)

Mặc dù không thể phủ nhận tính hiệu quả của corticosteroid, mối bận tâm chủ yếu với liệu pháp này xuất phát từ các tác dụng phụ mà nó gây ra, đặc biệt khi dùng kéo dài. Theo một trong những thử nghiệm đầu tiên tiến hành bởi Dyck và cộng sự năm 1982, hiệu quả của prednisone đã được chứng

minh với liều cao 120mg sử dụng cách ngày trong vòng 3 tháng [65]. Dù cải thiện lâm sàng được quan sát ngay sau khi bắt đầu điều trị, cần 3 đến 6 tháng để đạt được mức đáp ứng tối đa [66,67]. Khi điều trị với CCS, kế hoạch giảm dần liều là vô cùng quan trọng. Tương tự như IVIg, bắt đầu giảm liều CCS khi các triệu chứng ngừng cải thiện và đạt được trạng thái bình nguyên. Có thể giảm liều CCS 5 đến 10mg mỗi 1 đến 4 tuần hoặc chuyển sang sử dụng cách ngày.

Ngoài prednisone dạng uống, CCS có thể được sử dụng dưới các công thức khác. Các nghiên cứu được tiến hành so sánh hiệu quả và tính dung nạp của liều nạp dexamethasone đường uống, 40mg/ngày, 4 ngày mỗi tháng với liều prednisolone tiêu chuẩn. Theo đó, nhóm bệnh nhân sử dụng dexamethasone cho thấy thời gian lui bệnh trung bình là 20 tuần (so với 39 tuần), cũng như ít chuyển nặng sau khi dừng điều trị, ít mất ngủ và hội chứng cushing hơn [67]. Một nghiên cứu hồi cứu đơn trung tâm so sánh methylprednisolone đường tĩnh mạch (IVMP) liều nạp với prednisone và IVIg đường uống hàng ngày [68]. IVMP thường được dùng với liều khởi phát 1g/ngày trong 3 đến 5 ngày, sau đó là 1g mỗi tuần và giảm dần tần số cũng như liều điều trị. Không những đem lại hiệu quả lâm sàng cao hơn khi đánh giá ở tháng thứ 6, bệnh nhân điều trị với IVMP cũng có ít tác dụng phụ tăng cân và hội chứng cushing hơn so với nhóm prednisone đường uống hàng ngày.

Tác dụng giữa IVIg và corticosteroid cũng được đưa ra so sánh. Thử nghiệm IMC trong 6 tháng tại châu Âu đã sớm mô tả tính hiệu quả và dung nạp của IVMP 0,5g/ngày, 4 ngày/tháng mỗi tháng so với IVIg 0,5g/kg/ngày, 4 ngày/tháng mỗi tháng. Thời gian đến khi lui bệnh của nhóm IVIg nhanh hơn, tuân thủ tốt hơn và ít tác dụng phụ hơn nhóm IVMP. Tuy nhiên, thời gian lui bệnh ở nhóm IVMP dài hơn (14 tháng) so với 4,5 tháng của nhóm IVIg.

Khi đánh giá ở tháng thứ 6 và sau đó, tỷ lệ bệnh nhân vẫn tiếp tục đáp ứng điều trị ở nhóm IVMP cũng cao hơn. Bên cạnh đó, một nghiên cứu hồi cứu so sánh lâm sàng giữa các bệnh nhân có thể dùng điều trị và nhóm bệnh nhân phụ thuộc điều trị cho thấy nhóm phụ thuộc điều trị đáp ứng tốt hơn với IVIg, kháng CCS và thường có lâm sàng biểu hiện tổn thương thần kinh đa ổ. Tuy nhiên, trên những bệnh nhân có thể dùng điều trị, tỷ lệ sử dụng CCS là thường xuyên hơn [69].

Quan sát cải thiện thời gian lui bệnh ở nhóm IVMP, nhiều tác giả đặt câu hỏi về vai trò của việc kết hợp IVMP và IVIg kể từ lúc khởi bệnh. Để trả lời câu hỏi trên, một thử nghiệm nhiều triển vọng (OPTIC) đang được tiến hành, theo đó các bệnh nhân được nhận ngẫu nhiên hoặc IVIg 1g/kg mỗi 3 tuần + 1g IVMP mỗi 3 tuần hoặc IVIg 1g mỗi 3 tuần + giả dược và quan sát trong 18 tuần [70].

Bên cạnh các tác dụng phụ đã được đề cập, sử dụng CCS cũng tiềm ẩn nhiều rủi ro như tăng đường huyết, đái tháo đường do CCS, nhiễm trùng, viêm đường ruột, giảm mật độ xương và nhiều bệnh lý khác, đòi hỏi phải giải thích cẩn thận với bệnh nhân ngay từ khi bắt đầu dùng thuốc. Phạm vi của bài đánh giá không cho phép chúng tôi tập trung vào những nguy cơ này nhưng đã được tóm tắt đầy đủ trong các hướng dẫn [71].

6.4. PE – Trao đổi huyết tương

PE là một phương pháp hữu hiệu trong điều trị các trường hợp CIDP kháng trị khi không đáp ứng với IVIg hoặc CCS. Hơn nữa, PE còn là một lựa chọn thay thế cho những bệnh nhân không thể dùng IVIg hoặc CCSs do nguy cơ gây tác dụng phụ hoặc có chống chỉ định. PE hoạt động dựa trên nguyên lý loại bỏ globulin miễn dịch, bổ thể, kháng thể và cytokine trong hệ tuần hoàn. Theo kết quả từ thử nghiệm giả dược có đối chứng (sham-controlled), mù đôi theo thời gian năm 1986, so với nhóm chứng, bệnh nhân PE cải thiện ở cả đánh

giá trên dẫn truyền thần kinh cũng như trên điểm NIS tại tuần thứ 3 [72]. Một thử nghiệm chéo, giả dược có đối chứng theo thời gian tiến hành 10 năm sau một lần nữa cho thấy lợi ích của PE sau 10 lần trao đổi dựa trên điểm NISs trung bình, sức cơ khi nắm tay, mức độ tàn tật trên lâm sàng và tốc độ dẫn truyền cũng như biên độ trung bình đơn vị vận động [45]. Một nghiên cứu chéo quan sát có đối chứng theo thời gian so sánh PE và IVIg cho thấy cả hai liệu pháp miễn dịch đều giúp cải thiện triệu chứng thần kinh qua thang điểm NIS và điện thế đơn vị vận động. Các tác giả kết luận rằng, cả hai phương pháp có hiệu quả tương đương nhưng IVIg được ưa chuộng hơn do dễ tiếp cận.

PE thường được sử dụng ở những bệnh nhân liệt mức độ nặng, những bệnh nhân kháng trị với CCS/IVIg hoặc là một biện pháp hỗ trợ khi CIDP chuyển biến nặng. Các dữ liệu về tính hiệu quả của PE khi lựa chọn điều trị dài hạn vẫn còn hạn chế. Đáng chú ý, trong vòng vài tuần hoặc vài tháng sau khi hoàn tất điều trị, lên tới 50 tới 67% bệnh nhân có biểu hiện bệnh trở lại. Tuy nhiên, cả ba phương pháp điều trị CIDP (IVIg, CCS, PE) đều có phác đồ sử dụng kéo dài do nguy cơ bệnh trở nặng nếu điều trị một thời gian ngắn rồi dừng đột ngột. Dù vậy, PE đôi khi có thể sử dụng ngắt quãng đơn độc hoặc như một liệu pháp phối hợp với CCS trên những bệnh nhân ngoại trú.

Các tác dụng phụ đáng chú ý của PE bao gồm quá tải dịch, đặc biệt ở những bệnh nhân suy tim sung huyết, bệnh gan, bệnh thận cũng như làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn. Các thuốc ức chế ACE nên được dùng 24h trước khi điều trị [74].

7. THẤT BẠI TRONG ĐIỀU TRỊ VÀ CÁC THỬ NGHIỆM ĐANG THỰC HIỆN

Một vài bệnh nhân sẽ không đáp ứng với bất cứ phương pháp nào cho dù IVIg, SCIG, CCS và PE đều mang lại hiệu quả trong điều trị CIDP. Khi lâm

sàng không cải thiện, bước đầu tiên cần làm là xem lại chẩn đoán của bệnh nhân. Dựa vào kinh nghiệm của chúng tôi, trên bệnh đa rễ và dây thần kinh mất myelin tiến triển nhanh không đáp ứng với các liệu pháp miễn dịch, các bệnh lý giống CIDP nên được cân nhắc thay thế mà thường gặp nhất là hội chứng POEMS. Khi đó, nồng độ VEGF và phương pháp điện di cố định miễn dịch (immunofixation electrophoresis) cần được thực hiện. Các nguyên nhân khác cho việc kém đáp ứng với điều trị có thể kể đến bao gồm biến thể IgM DADS của CIDP hoặc nhóm bệnh kháng thể kháng nốt và cận nốt (neurofascin-155 và contactin-1). Có thể kết hợp PE với CCS hoặc IVIg với CCS nếu bệnh nhân kháng trị thuộc thể CIDP điển hình. Nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng neurofascin-155 không đáp ứng với IVIg nhưng tương đối nhạy với rituximab và có thể là PE [75], trong khi nhóm có kháng thể kháng contactin-1 đáp ứng với CCS tốt hơn so với IVIg [76]. Rituximab xuất hiện như một liệu pháp đầy hứa hẹn cho nhóm bệnh CIDP kháng trị hoặc không xác định được kháng thể mặc dù không phải tất cả bệnh nhân đều có lâm sàng cải thiện sau khi sử dụng [75]. Trên 28 bệnh nhân không xác định được kháng thể, Roux và cộng sự quan sát thấy 75% đáp ứng với rituximab dù cho đồng mắc với rối loạn huyết học hoặc bệnh tự miễn [77]. Thời gian trung bình cho đến khi cải thiện là 6 tháng và trong 2 năm theo dõi, chỉ duy nhất 2 bệnh nhân yêu cầu tái điều trị. Quan sát các bệnh nhân CIDP kháng trị dương tính với contactin-1 và neurofascin-155 được điều trị bằng rituximab, lâm sàng và nồng độ kháng thể đều có cải thiện.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng tại Nhật Bản đang tiến hành đánh giá hiệu quả và tính an toàn của rituximab trên các bệnh nhân CIDP có hoặc không có kháng thể kháng cận nốt. Ngoài ra, liều cao cyclophosphamide cũng cho thấy cải thiện sức cơ, chức năng sống và các chỉ số trên điện

cơ với bệnh nhân CIDP kháng trị, tuy nhiên cần giải thích đầy đủ các tác dụng phụ có thể xảy ra với bệnh nhân [78-80].

Dữ liệu đánh giá vai trò của các thuốc ức chế miễn dịch khác hiện còn nhiều hạn chế vì chỉ giới hạn ở các chuỗi ca bệnh, các thử nghiệm hoặc các bằng chứng còn tranh cãi [81]. Ví dụ, azathioprine kết hợp cùng prednisone không cho thấy tính ưu việt so với prednisone đơn trị liệu trong một nghiên cứu bị giới hạn trong thời gian ngắn [82]. Hai thử nghiệm ngẫu nhiên, giả dược – có kiểm soát cho thấy fingolimod [83] và methotrexate liều thấp [84] không hiệu quả trên bệnh nhân CIDP. Các thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra đang đánh giá vai trò của các liệu pháp đích tới thụ thể Fc bào thai (FcRn) (NCT04051944 và NCT04281472).

8. ĐÁNH GIÁ TIỀN LƯỢNG

CIDP là một bệnh lý không đồng nhất với khác biệt rõ rệt trong đáp ứng điều trị [29]. Các tàn tật kéo dài thường ít gặp trong khi tiên lượng xấu sẽ xảy ra khi trì hoãn điều trị [85]. Tiến triển tự nhiên của CIDP đang được định nghĩa lại dựa trên một nghiên cứu đa trung tâm [86]. Do hiện không có chất chỉ điểm sinh học nào đặc trưng cho CIDP, các thông số về mức độ nặng của tổn thương thần kinh ngoại biên là rất cần thiết không chỉ giúp chẩn đoán mà còn để theo dõi đáp ứng điều trị.

NIS (trước đây được gọi là Thang điểm tàn phế do thần kinh) là thang điểm đầu tiên được sử dụng để đánh giá hiệu quả của IVIg và PE trong điều trị CIDP [45, 72, 87]. Thang điểm NIS bao gồm các điểm thành phần liên quan đến vận động, cảm giác và phản xạ cơ cơ với mục đích cung cấp một công cụ định lượng tiêu chuẩn trong thăm khám thần kinh ngoại biên, cho phép có cái nhìn khách quan trong đánh giá đáp ứng điều trị. Trong một nghiên cứu bán mù theo thời gian và đánh giá theo tiêu chuẩn trên bệnh nhân CIDP, thang điểm NIS

cũng như NIS đánh giá độ yếu cơ được sử dụng để ghi nhận bất thường thần kinh ngoại biên [88]. Ngoài ra, điểm CMAP tổng hợp (tổng CMAP của các dây thần kinh vận động trụ, chày và mắt) với bất thường thần kinh ngoại biên cũng cho thấy mối tương quan với NIS. Điểm NIS được hoàn thiện dần theo thời gian để có thể áp dụng cho các dạng khác nhau của bệnh lý thần kinh ngoại biên, bao gồm bệnh đa dây thần kinh do đái tháo đường, CIDP và gần đây là bệnh thần kinh ngoại biên do lắng đọng tinh bột TTR [89].

Trong thập kỷ qua, các thử nghiệm lâm sàng tập trung vào đánh giá tiên lượng sử dụng đa mô thức. Công cụ đánh giá tiên lượng kết hợp bao gồm: (a) tàn phế (I-RODS) và INCAT; (b) sức cơ (kiểm tra sức cơ khi nằm, kiểm tra sức cơ khi thực hiện động tác, thang điểm tổng hợp MRC); (c) đánh giá dáng đi (đánh giá thời gian đứng và đi); và (d) đánh giá chất lượng cuộc sống (EuroQoL, PGIC) [90,91]. Mặc dù hướng tiếp cận này được áp dụng trong nghiên cứu thử nghiệm, nó cũng quan trọng trong lâm sàng.

Trong các phương pháp đánh giá trên, ba phương pháp yêu cầu sự chú ý đặc biệt bao gồm đo sức cơ khi nằm, I-RODS và INCAT. Sức cơ khi nằm được thực hiện bằng cách sử dụng hoặc thiết bị Jamar hoặc Vigorometer, có giá trị tốt và nhanh chóng trong đánh giá tổn thương [90], giúp cung cấp bằng chứng khác quan tổn thương thần kinh và có mối tương quan với thang điểm I-RODS [92]. Trong một nghiên cứu tại Hà Lan trên 14 bệnh nhân CIDP, sức nắm cơ có liên quan đến nồng độ IgG 1 tuần sau khi truyền IVIg, qua đó cho phép cá thể hóa liều IVIg và cũng cho thấy tính đa dạng trong được động học của IVIg giữa các bệnh nhân [93]. I-RODS là thang điểm đánh giá tiên lượng đặc hiệu với CIDP và được sử dụng rộng rãi [94]. Bên cạnh đó, INCAT cũng là một thang điểm được sử dụng nhiều trong tiên lượng bệnh nhân CIDP

mặc dù còn tồn tại những hạn chế, ví dụ như không nhạy với các thay đổi nhỏ, không có khả năng ghi lại các hạn chế vận động do yếu gốc chi [95]. Sự thay đổi triệu chứng tối thiểu (MCID) được sử dụng để đánh giá hiệu quả trong thử nghiệm ICE cũng vô cùng quan trọng trong tiên lượng bệnh nhân CIDP [96]. Theo đó, MCID được định nghĩa là “khác biệt nhỏ nhất về mặt điểm số ở các khía cạnh mà bệnh nhân cho rằng đem lại hiệu quả” [97].

9. CHÚNG TÔI ĐIỀU TRỊ CIDP NHƯ THẾ NÀO

Mặc dù thiếu sự đồng thuận về điều trị dài hạn, chúng tôi vẫn sẽ chia sẻ cách mình tiếp cận với một bệnh nhân CIDP dựa trên tính hiệu quả trong thực hành lâm sàng qua nhiều năm. Cách tiếp cận này không mang tính mô phạm và những phương pháp tiếp cận khác cũng nên được nhìn nhận một cách ngang bằng.

Trong trường hợp không có chống chỉ định, thuốc điều trị đầu tay của chúng tôi là IVIg. Như đã nói, điều trị mang tính cá thể hóa chứ không có liều mặc định và tần số sử dụng cố định cho tất cả bệnh nhân CIDP. Những bệnh nhân có lâm sàng nặng nề và tiến triển nhanh luôn cần liều IVIg cao hơn so với thể nhẹ và tiến triển chậm. Nhiều chuyên gia ủng hộ tần số 3-4 tuần/liều nhưng tùy vào tình trạng bệnh có thể dùng mau hoặc thưa hơn. Liều pháp miễn dịch dựa vào đáp ứng lâm sàng nên được sử dụng để điều chỉnh liều sao cho phù hợp với nhu cầu của mỗi bệnh nhân [88]. Các chuyên gia có kinh nghiệm về điều trị bệnh thần kinh cơ nên đánh giá bệnh nhân định kỳ dựa vào các thang điểm tiên lượng có giá trị với mục đích cá thể hóa liều, đảm bảo phù hợp và kết thúc điều trị đúng thời điểm khi theo dõi dài hạn.

Dựa vào các dữ liệu trong điều trị CIDP, từ các nghiên cứu ban đầu với IVIg cho đến liệu pháp miễn dịch và SCIg gần đây [45, 59, 62, 88], trong những trường hợp nặng, chúng tôi thường điều trị với liều

nạp 2g/kg trong 5 ngày, sau đó dùng 0,4g/kg mỗi tuần. Với những ca bệnh nhẹ hơn, có thể không cần dùng liều nạp mà thay bằng liều 0,4g/kg mỗi tuần trong 4 tuần, sau đó là mỗi 2 tuần hoặc liều 0,4g/kg 2 tuần mỗi lần có thể cân nhắc khi lâm sàng nặng hơn. Chúng tôi sẽ duy trì cùng liều cho đến khi lâm sàng dừng cải thiện hoặc bệnh nhân đạt được trạng thái bình nguyên. Thay vì hi vọng tình trạng của bệnh nhân trở về bình thường, mục đích của điều trị là giúp bệnh nhân cải thiện được sức cơ và chức năng sống mà điều này có thể phát hiện được qua thăm khám lâm sàng. Các bệnh nhân được theo dõi theo chu kỳ 3 tháng trừ trường hợp tiến triển nhanh sẽ được tái khám thường xuyên hơn. Khi đạt được trạng thái bình nguyên, cần bắt đầu lên kế hoạch giảm liều từ từ, bắt đầu từ việc tăng khoảng thời gian giữa các liều IVIg, thường là mỗi 3 tháng. Không có hướng dẫn rõ ràng về tốc độ giảm nhưng với đa số bệnh nhân, chúng tôi thường kết thúc điều trị tại một giai đoạn bệnh nào đó. Trạng thái lui bệnh có thể được duy trì sau khi ngừng thuốc, nhưng đôi khi, bệnh nhân cần tái sử dụng IVIg từ hàng tuần cho đến mỗi 6 tuần dựa trên nguyên tắc “cá thể ca bệnh”.

Cần nhấn mạnh rằng trong bài đánh giá này, chúng tôi chỉ tập trung vào cách tiếp cận đã mang lại hiệu quả tại cơ sở của mình. Chúng tôi khuyến khích độc giả tham khảo liều IVIg khác như đã liệt kê phía trên.

Phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh tại thời điểm thăm khám, chúng tôi có thể kết hợp IVMP với IVIg. Cơ sở cho món cocktail này còn thiếu thuyết phục đầu rằng nghiên cứu OPTIC đã sớm cho thấy vài triển vọng [70]. Chúng tôi duy trì liều IVMP 1g/tuần cùng với IVIg 0,4g/kg/tuần. Tuy nhiên do ghi nhận nhiều tác dụng phụ, chúng tôi phải nhanh chóng dừng IVMP. Tác dụng phụ cũng là lý do khiến chúng tôi tránh sử dụng prednisone đường uống hàng ngày hoặc cách ngày, nhưng nó lại cho thấy sự

ưu việt trên những bệnh nhân khó lấy đường truyền tĩnh mạch hoặc dung nạp kém với IVIg.

Trong trường hợp đáp ứng không thỏa đáng với IVIg và/hoặc CCS, thay đổi sang PE có thể xem xét. PE hiện vẫn là phương pháp điều trị đầu tay với những bệnh nhân có lâm sàng diễn biến xấu nhanh. PE có thể điều trị tạm thời cho đến khi một phương pháp điều trị hữu hiệu khác được tìm ra. Nếu cần thiết, chúng tôi vẫn kết hợp PE với IVIg trên những bệnh nhân kháng trị. Ở những bệnh nhân này, PE dài hạn là rất hiệu quả, mặc dù thách thức đặt ra khi truyền tĩnh mạch kéo dài và tăng nguy cơ nhiễm khuẩn.

Với những bệnh nhân CIDP kháng trị với phương pháp điều trị tiêu chuẩn, bước đầu tiên cần làm là xem lại chẩn đoán. Phụ thuộc vào triệu chứng lâm sàng, chúng tôi lặp lại các bước thăm khám như đã liệt kê ở Bảng 1. Sinh thiết thần kinh có thể cần thiết để chẩn đoán xác định. Trên bệnh nhân phát hiện kháng thể kháng neurofascin-155 và contactin-1, rituximab nên được lựa chọn. Rituximab và cyclophosphamide cũng cần được cân nhắc trên những bệnh nhân kháng thể huyết thanh âm tính và không có nguyên nhân thay thế nào phù hợp, hoặc trên các bệnh nhân có đáp ứng với PEX mặc dù hiệu quả điều trị vẫn còn khá hạn chế.

10. KẾT LUẬN

Chẩn đoán CIDP vốn dựa vào lâm sàng, được hỗ trợ bởi dấu hiệu mất myelin trên điện cơ tuần thủ các tiêu chí chuẩn hóa như của EFNS/PNS. Ở nhiều ca bệnh, phân tích dịch não tủy, chụp MRI, siêu âm hoặc sinh thiết thần kinh có thể hỗ trợ chẩn đoán. Đánh giá đáp ứng với các liệu pháp miễn dịch cần phải dựa vào các thông số khách quan. Vẫn còn một chặng đường dài phía trước trong công cuộc tìm các chất chỉ điểm sinh học cần thiết cho chẩn đoán và điều trị, cũng như phát hiện các phương án điều trị thay thế cho những bệnh nhân kháng trị với phương pháp có sẵn hiện tại.