

Thất điều tiểu não qua trung gian miễn dịch: Chẩn đoán lâm sàng và điều trị dựa trên cơ chế miễn dịch và sinh lý bệnh

Bài gốc: Hiroshi Mitoma, Mario Manto và Marios Hadjivassiliou, "Immune-Mediated Cerebellar Ataxias: Clinical Diagnosis and Treatment Based on Immunological and Physiological Mechanism", *Journal of Movement Disorders*, 14(1): 10-28, 2021.

Lược dịch và biên soạn: Nguyễn Hải Anh
Trung tâm Thần kinh – Bệnh viện Bạch Mai

Kể từ lần đầu được mô tả bởi Charcot vào năm 1868, sự hiểu biết về thất điều tiểu não qua trung gian miễn dịch (IMCA) đã có nhiều bước tiến. IMCA có căn nguyên đa dạng ví như thất điều gluten, viêm tiểu não sau nhiễm trùng, thoái hoá tiểu não cận u, hội chứng giật cơ – động mắt, thất điều kháng GAD và thất điều tiểu não tự miễn nguyên phát. Tiểu não là cấu trúc nhạy cảm với đáp ứng tự miễn của hệ thần kinh trung ương nhưng cũng có khả năng bù trừ và khôi phục chức năng đáng kể sau tổn thương. Do đó, nếu liệu pháp trung gian miễn dịch được đề ra ở giai đoạn sớm khi quá trình hồi phục của tiểu não vẫn còn được bảo tồn, hoàn toàn có thể hy vọng vào một tiên lượng tốt cho bệnh nhân.

Tuy vậy, nhiều bệnh lý thuộc nhóm IMCA cho thấy đáp ứng kém với liệu pháp miễn dịch dù được điều trị ở ngay giai đoạn đầu. Vì vậy những nghiên cứu chuyên sâu là vô cùng cần thiết để nâng cao sự hiểu biết về cơ chế tự miễn nằm dưới mỗi IMCA, từ đó có thể dẫn đến việc điều trị hiệu quả hơn.

LỊCH SỬ CỦA THẤT ĐIỀU MIỄN DỊCH: NHỮNG CỘT MỐC

Quá trình trung gian miễn dịch thường xảy ra ở tiểu não với hậu quả là thất điều tiến triển đặc trưng bởi sự rối loạn ở cả chức năng vận động và nhận thức. Tài liệu đầu tiên ghi nhận về IMCA được công bố bởi Charcot. Trong bài giảng về xơ cứng rải rác (MS) năm 1868, ông đã mô tả sự xuất hiện của thất điều tiểu não trên bệnh nhân MS, ngày nay còn được biết đến là tam chứng Charcot (run chạm đích, giọng nói rời rạc và rung giật nhãn cầu). Năm 1919, Brouwer công bố báo cáo đầu tiên về thoái hoá tiểu não cận u (PCD) với mô tả về mối liên quan giữa thất điều tiểu não với ung thư buồng trứng.

Năm 1980, việc nhận diện tự kháng thể kháng tế bào tiểu não đã đánh dấu bước đột phá trong IMCA. Khởi đầu, sự khám phá ra kháng thể kháng Yo vốn được mô tả trên bệnh nhân ung thư buồng trứng đã cho thấy quá trình miễn dịch tự nhiên dẫn đến sự hình thành PCD. Sau đó, sự xuất hiện của một loạt kháng thể đặc hiệu bao gồm kháng Hu, kháng Tr, kháng CV2, kháng Ri, kháng Ma2 và kháng VGCC, thường xuyên liên quan tới các khối u cụ thể bao gồm u vú, u đường niệu, u tử cung, buồng trứng, ung thư phổi tế bào nhỏ và u lympho Hodgkin. Bên cạnh đó, mối liên quan giữa thất điều tiểu não vô căn với tự kháng thể kháng tiểu não cũng được ghi nhận trên những bệnh nhân không

có bằng chứng ung thư. Từ thời điểm đó, hai nhóm bệnh chính đã được thiết lập dựa vào đặc điểm lâm sàng đặc hiệu và loại tự kháng thể liên quan: thất điều gluten (GA) bởi Hadjivassiliou và thất điều tiểu não liên quan đến kháng GAD bởi Honnorat.

Năm 2008, Hadjivassiliou đã đề xuất nhóm bệnh lâm sàng mới: thất điều tiểu não tự miễn tiên phát (PACA), bao gồm tất cả các bệnh nhân thất điều có các đặc điểm phù hợp với IMCA nhưng xét nghiệm huyết thanh không phù hợp với các nguyên nhân đã biết. Tiêu chuẩn chẩn đoán cũng đã được đưa ra giúp thuận tiện áp dụng trên những bệnh nhân có lâm sàng không điển hình, qua đó có thể cân nhắc sử dụng liệu pháp miễn dịch.

PHÂN LOẠI

IMCA có nguyên nhân đa dạng và sinh lý bệnh không giới hạn ở mỗi tiểu não. Chúng cũng có thể tác động đến các cấu trúc xung quanh/kết nối đến tiểu não của hệ thần kinh trung ương.

Bảng 1. Phân loại IMCA

Quá trình tự miễn tác động chính đến tiểu não hoặc cấu trúc liên quan của tiểu não	
<i>Tổn thương tự miễn tiểu não bị kích hoạt bởi một bệnh lý khác</i>	
Thất điều gluten	Nhạy cảm với gluten
Viêm tiểu não tự miễn	Nhiễm khuẩn
Hội chứng Miller Fisher	Nhiễm khuẩn
Hội chứng động mắt – giật cơ (OMS)	Nhiễm khuẩn, U
Thoái hoá tiểu não cận u	U
<i>Tổn thương tiểu não tự miễn không bị kích hoạt bởi một bệnh lý khác</i>	
Thất điều kháng GAD	
Thất điều tiểu não tự miễn tiên phát	
Các nhóm khác	

Với bệnh nhân Xơ cứng rải rác (MS) tiểu não chỉ là một trong những cấu trúc đích của hệ thần kinh trung ương. Thất điều tiểu não thuần túy khi tiểu não và các cấu trúc liên quan là mục tiêu chính của quá trình tự miễn, bao gồm thất điều gluten (GA), viêm tiểu não sau nhiễm khuẩn (PIC), thoái hoá tiểu não sau nhiễm khuẩn (PCD), hội chứng động mắt – giật cơ, thất điều kháng GAD và PACA. Do đó, thuật ngữ IMCA chỉ sử dụng trong trường hợp tổn thương tiểu não thuần túy hoặc tiên phát và không bao gồm các nhóm bệnh tự miễn có tổn thương lan toả hơn như trong MS. Ngoài ra, mặc dù viêm não hệ viển tự miễn có thể có biểu hiện thất điều tiểu não bệnh cạnh các thiếu sót về nhận thức/hành vi và co giật, nhóm bệnh lý này không được xếp loại trong IMCA.

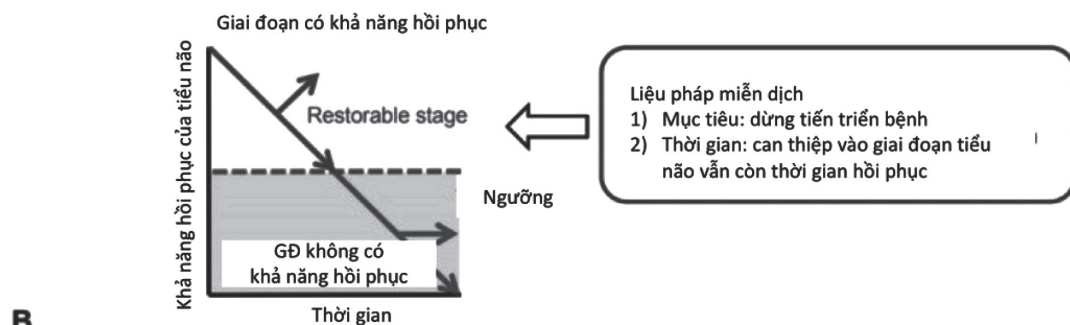
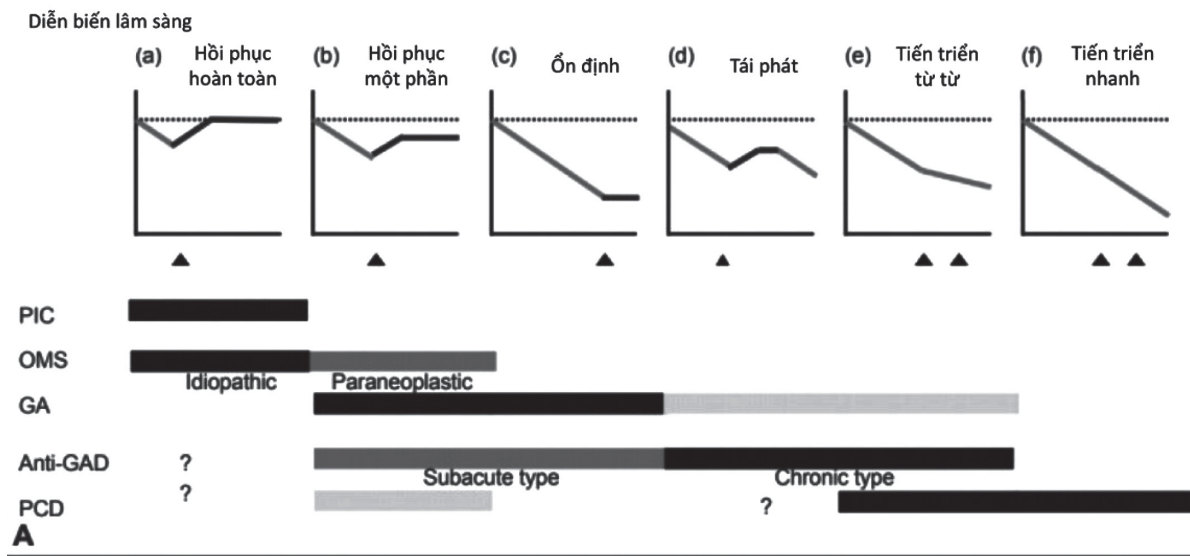
Thất điều tiểu não tiên phát hay thuần túy được chia thành hai nhóm (Bảng 1). Khi quá trình tự miễn bị kích hoạt bởi các yếu tố khác, việc loại bỏ yếu tố đó là lựa chọn đầu tay khi tiếp cận điều trị. Trong trường hợp PACA, cơ chế trung gian miễn dịch có cơ sở mạnh mẽ nhưng huyết thanh chẩn đoán không cho kết quả phù hợp với bất cứ bệnh nào của IMCA.

TIỀN LƯỢNG VÀ SINH LÝ BỆNH

IMCA có diễn biến lâm sàng phong phú do nguyên nhân đa dạng. Sự đa dạng này dẫn tới hai vấn đề chính khi đề ra chiến lược điều trị: sự cần thiết của can thiệp sớm và sự không rõ ràng của sinh lý bệnh trung gian miễn dịch.

KHẢ NĂNG HỒI PHỤC CỦA TIỂU NÃO VÀ SỰ CẦN THIẾT CỦA VIỆC CAN THIỆP SỚM

GA, PIC và thất điều kháng GAD thể bán cấp thường cho đáp ứng tốt với liệu pháp miễn dịch (phục hồi một phần/hoàn toàn hoặc ổn định), một phần do tổn thương não tự miễn thoáng qua lành tính, vốn cũng thường gặp ở phổ bệnh tự miễn



Hình 1. Diễn biến lâm sàng của IMCA

nói chung. Hơn nữa, sự khôi phục tiểu não do khả năng đặc biệt của chúng giúp bù trừ và hàn gắn sau đáp ứng tự miễn, có thể nhờ tính mềm dẻo synap và sự dư thừa sợi rêu.

Sự tiến triển kéo dài của cơ chế sinh lý bệnh xác định mức độ hồi phục, từ đó gợi ý đến sự tồn tại của ngưỡng (Hình 1). Khi liệu pháp miễn dịch được áp dụng vào thời điểm dưới ngưỡng, sự can thiệp này có thể sẽ không đem lại cải thiện lâm sàng. Do đó, liệu pháp miễn dịch nên được sử dụng ở thời điểm trên ngưỡng, khi tiểu não vẫn còn khả năng hồi phục.

CƠ CHẾ TỰ MIỄN VÀ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ

Thất điều kháng GAD thể mạn tính và PCD

có tiên lượng xấu (tái phát và tiến triển nhanh hoặc từ từ), phản ánh việc kém đáp ứng với liệu pháp miễn dịch. Sự xuất hiện của phổ bệnh lý đa dạng đã cho thấy một số cơ chế căn bản trong phản ứng tự miễn: bị kích hoạt bởi sự thiếu hụt trong dung nạp tự miễn, tăng tính thấm hàng rào máu - não và hàng rào máu - thần kinh, do sự tham gia của tế bào T và sự gia tăng viêm thần kinh tại chỗ.

CÁC VẤN ĐỀ CHUNG TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH

Tỷ lệ

Nghiên cứu IMCA trên 1500 bệnh nhân tại Vương Quốc Anh với triệu chứng thất điều tiến

triển, Hadjivassiliou và cộng sự báo cáo rằng 30% bệnh nhân có thất điều di truyền/có tính gia đình mặc dù một số trong đó không cho thấy bằng chứng tiền sử gia đình, 9% có biến thể tiểu não của teo đa hệ thống. Ngoài ra, 25% bệnh nhân có chẩn đoán xác định IMCA < 20% có GA < 2% PCD, 2% thất điều kháng GAD, 1% PIC và <1% OMS.

Gợi ý chẩn đoán

Bệnh nhân IMCA thường có đặc điểm lâm sàng giống nhau dù đa dạng nguyên nhân gây bệnh. Khởi phát thất điều tiểu não thường cấp/bán cấp, đôi khi mạn tính/từ từ, có thể xuất hiện đồng thời với các rối loạn tự miễn khác. Triệu chứng lâm sàng chính là thất điều đáng đi, biểu hiện qua việc mất điều phối hai chi dưới và rối tầm khi đứng và bước đi, thất điều vận nhãn và nói rời rạc. MRI thường có teo thùy nhộng và đặc điểm này là một gợi ý cho chẩn đoán phân biệt với thất điều di truyền hay thoái hoá. Tuy vậy, đa số MRI sọ não bình thường. Khi bệnh lý tiến triển, teo não có thể trở nên rõ ràng hơn và thường tác động đến thùy nhộng. DNT thường có tăng bạch cầu hoặc xuất hiện oligoclonal bands. Đôi khi bệnh cảnh cũng cho thấy tổn thương miễn dịch hệ thống (tại da, khớp và các cơ quan khác).

Kháng thể

Phát hiện các kháng thể đóng vai trò quan trọng trong hình thành chẩn đoán. Hoá mô miễn dịch có thể tiết lộ sự gắn kết của kháng thể vào các thành phần của tiểu não. Kháng thể trong IMCA có thể được chia thành hai nhóm chính: 1) kháng thể gợi ý nguyên nhân đặc hiệu và 2) kháng thể không đặc hiệu tìm thấy cả trong các bệnh thần kinh hoặc bệnh hệ thống khác. Các kháng thể kinh điển gồm kháng gliadin và TG6 trong thất điều gluten, kháng thể kháng Yo, Hu, CV2, Ri và kháng thể Ma2. Các kháng thể không đặc hiệu được chia tiếp thành hai nhóm: kháng thể có vai trò bệnh học và kháng thể không bệnh học. (Bảng 2)

Bảng 2. Phân loại kháng thể trong IMCA

Kháng thể rõ ràng, gợi ý nguyên nhân cụ thể trong IMCA	
<i>Mô tả rõ ràng</i>	
Kháng gliadin, TG2, TG6	Thất điều gluten
Kháng Yo	PCD, ung thư vú, tử cung, vòi trứng
Kháng Hu	PCD, ung thư phổi tế bào nhỏ
Kháng CV2	PCD, ung thư phổi tế bào nhỏ, u tuyến ức
Kháng Ri	PCD, OMS cận u, ung thư vú
Kháng Ma2	PCD, ung thư phổi hoặc tinh hoàn
<i>Mô tả một phần</i>	
Kháng Tr	PCD, u lympho Hodgkin
Kháng thể phát hiện ở nhiều bệnh lý thần kinh, gợi ý cơ chế tự miễn	
<i>Kháng thể được cho rằng có vai trò bệnh học trong sự hình thành thất điều tiểu não</i>	
Kháng VGCC	Rối loạn chức năng kênh Ca: thất điều kháng VGCC, PCD, hội chứng Lambert-Eaton
Kháng DPPX	Rối loạn chức năng kênh K: thất điều kháng DPPX, viêm não hệ viển
Kháng LGI1	Rối loạn chức năng kênh K và thụ thể AMPA: thất điều kháng LGI1, viêm não hệ viển
Kháng CASPR2	Rối loạn chức năng kênh K: thất điều kháng Caspr2, viêm não hệ viển, hội chứng Morvan

Kháng mGluR1	Rối loạn chức năng thụ thể mGlu: thất điều kháng mGluR, PCD
Kháng GAD65 (chuẩn độ cao)	Giảm phóng thích GABA: thất điều kháng GAD, PCD, SPS
Kháng MAG	Bệnh thần kinh ngoại biên dù cơ chế chưa rõ: thất điều kháng MAG
Kháng thể với cơ chế bệnh sinh chưa được báo cáo	
Kháng tuyến giáp	PACA, bệnh tuyến giáp tự miễn
Kháng SSA (Ro), SSB	PACA, hội chứng Sjögren
Kháng thể được báo cáo ở một vài bệnh nhân thất điều tiểu não, miêu tả không rõ rệt mối liên hệ với thất điều	
Kháng ZIC4	Cận u (hiếm)
Kháng PCA2	Cận u (hiếm)
Kháng thụ thể glycine	OMS cận u (hiếm)
Kháng GluRδ2	PIC, không rõ
Kháng PKCγ, Ca/ARHGAP26, SOX1, CARP VIII, Homer3	Báo cáo trên một vài ca bệnh có u. Không rõ
Kháng Sj/ITPR-1, Septin-5, Neurochondrin, Nb/AP3B2	Không rõ

Cơ chế chính của tự kháng thể thường tác động vào kênh ion hoặc protein liên quan đến kênh. Tổn thương từ quá trình hưng phấn thần kinh và dẫn truyền synap có thể xảy ra ở toàn bộ hệ thần kinh như trong viêm não hệ viễn.

Ngoài ra, một vài kháng thể được ghi nhận liên quan đến thất điều tiểu não trên các ca bệnh rải rác. Những kháng thể này được xếp vào nhóm kháng thể

chưa được mô tả rõ. Vai trò của những kháng thể này vẫn cần nghiên cứu thêm nhưng sự tồn tại của chúng có thể là một gợi ý cho nguyên nhân miễn dịch.

Nguyên lý điều trị

Việc điều trị nên ưu tiên giải quyết các yếu tố kích hoạt quá trình tự miễn: ví dụ chế độ ăn không gluten (GFD) trên bệnh nhân thất điều gluten hay phẫu thuật, xạ phẫu, hoá trị cho bệnh nhân có khối u. Trên những bệnh cảnh khác, liệu pháp miễn dịch ngay lập tức được khuyến cáo.

Dựa trên tốc độ tiến triển, liệu pháp miễn dịch có thể sử dụng để làm chậm lại tiến triển của thất điều tiểu não, sau đó việc điều trị duy trì giúp ngăn chặn sự tái phát. Có nhiều phương án lựa chọn bao gồm IVIg, glucocorticosteroid, mycophenolate, lọc huyết tương và rituximab, có thể điều trị đơn độc hoặc kết hợp và lựa chọn ưu tiên phụ thuộc và bệnh cảnh cụ thể. Các liệu pháp này nên được áp dụng trong giai đoạn tiểu não vẫn còn khả năng hồi phục.

Khi lên kế hoạch điều trị cần cân nhắc kỹ lưỡng hai vấn đề sau. Thứ nhất, cho đến thời điểm hiện tại, chưa có các nghiên cứu đủ lớn so sánh chiến lược điều trị khác nhau trên mỗi thể IMCA. Thứ hai, hiệu quả của can thiệp cần được định tính dựa trên các chất chỉ điểm sinh học nhạy hơn ngay tại giai đoạn sớm của bệnh khi chưa có teo não trên phim MRI. Các nghiên cứu gần đây nhấn mạnh tiềm năng của việc sử dụng cộng hưởng từ phổ như một dấu ấn sinh học với độ nhạy cao trong theo dõi đáp ứng điều trị bệnh nhân thất điều tiểu não. Tỷ số NAA/Cr giảm trên bệnh nhân thất điều tiểu não so với nhóm chứng và tăng trên những bệnh nhân đáp ứng tốt với liệu pháp miễn dịch cũng như cho thấy sự cải thiện về mặt lâm sàng.

MỘT SỐ NGUYÊN NHÂN PHỔ BIẾN GÂY THẤT ĐIỀU TIỂU NÃO

	Thất điều gluten (GA)	Viêm tiểu não sau nhiễm khuẩn (PIC)	Hội chứng thất điều – giật cơ – động mắt (OMAS)	Thoái hoá tiểu não cận u (PCD)	Thất điều kháng GAD	Thất điều tiểu não tự miễn tiên phát (PACA)
Tỷ lệ/tất cả bệnh nhân thất điều tiểu não tiến triển	20%	1%	0,8%	3%	2%	Không rõ (khoảng 20% trong số những bệnh nhân thất điều rải rác vô căn)
Đặc điểm chung						
Các yếu tố kích hoạt	Tiêu thụ thực phẩm chứa gluten	Sau nhiễm khuẩn, ở trẻ em: varicella, người trưởng thành: EBV, mycoplasma	U (u nguyên bào thần kinh), sau nhiễm khuẩn, tự miễn tiên phát	U (vú, tử cung, buồng trứng, ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh Hodgkin và các nhóm u khác)	Không rõ	Không rõ
HLA	DQ2 hoặc DQ8	-	-	-	-	DQ2
Kháng thể đã được mô tả rõ/ một phần	Kháng gliadin (IgG/IgA), kháng TG2, TG6	-	Kháng Ri (trong trường hợp cận u)	Kháng Yo (53%), Kháng Hu (15%), Kháng CV2 (4%), Kháng Ri (2%), Kháng MA2 (2%) Kháng Tr (5%)	Kháng GAD65 (chuẩn độ cao)	Không có
Kháng thể chưa được mô tả rõ	-	Kháng Gluδ2	Kháng glycin R (trong trường hợp cận u)	Kháng VGCC (2%), Kháng SOX1, Kháng ZIC4, PCA-2, Kháng Homer3 Kháng CARP VIII, Kháng PKCγ, Kháng Ca/ ARHGAP26, Kháng mGluR	-	Kháng tiểu não (hoá mô miễn dịch), kháng GAD65 (chuẩn độ thấp), kháng Homer 3, kháng Gluδ2

	Thất điều gluten (GA)	Viêm tiểu não sau nhiễm khuẩn (PIC)	Hội chứng thất điều – giật cơ – động mắt (OMAS)	Thoái hoá tiểu não cận u (PCD)	Thất điều kháng GAD	Thất điều tiểu não tự miễn tiên phát (PACA)
Các bệnh tự miễn liên quan	Bệnh Celiac (47%), bệnh tuyến giáp, ĐTĐ típ 1	-	-	-	ĐTĐ típ 1, bệnh tuyến giáp, thiếu máu ác tính	Bệnh tuyến giáp, Sjögren, ĐTĐ típ 1, xơ hoá đường mật tiên phát, thiếu máu ác tính, bạch biến
Đặc điểm lâm sàng						
Tiến triển	Từ từ và mạn tính	Cấp tính	Bán cấp	Bán cấp	Từ từ và mạn tính, bán cấp	Từ từ và mạn tính
Tuổi/giới	Thập niên 40-50, nữ giới ưu thế (55%)	Chủ yếu ở trẻ em, hiếm khi ở người trưởng thành	Chủ yếu ở trẻ em, hiếm khi ở người trưởng thành	Thập niên 50-60	Thập niên 60, nữ (đa số)	Thập niên 50
Triệu chứng tiểu não chính	Thất điều dáng đi	Thất điều dáng đi	Thất điều dáng đi cùng động mắt, giật cơ	Thất điều tiểu não cận u (pancerebellar)	Thất điều dáng đi	Thất điều dáng đi
Các dấu hiệu thần kinh liên quan	Giật cơ vỏ não trên một số bệnh nhân, bệnh TK ngoại biên	-	-	-	Động kinh, liệt vận nhãn, SPS	-
Bất thường dịch não tủy	Oligoclonal bands trên một số bệnh nhân	Tăng bạch cầu, tăng nồng độ IgG trong 50% bệnh nhân. Oligoclonal bands ở một số trường hợp.	Đôi khi, tăng bạch cầu và tăng nồng độ protein	Thường gặp, tăng bạch cầu và protein, oligoclonal bands	Đôi khi, oligoclonal bands trong DNT	Không nghiên cứu
Teo tiểu não trên phim MRI	Phụ thuộc vào thời gian mắc bệnh	Không có	Không có	Không có ở thời điểm khởi phát nhưng có thể xuất hiện nhanh sau đó	Phụ thuộc vào thời gian mắc bệnh	Phụ thuộc vào thời gian mắc bệnh

Thất điều gluten

Thất điều gluten được định nghĩa là thất điều tiểu não rải rác có liên quan với việc nhạy cảm gluten.

Quá trình tự miễn được kích hoạt bởi sự tăng nhạy với gluten trong lúa mạch, lúa mì và diêm mạch. Gluten là một protein có trong ngũ cốc gồm hai thành phần chính là gliadin và glutenin.

Chẩn đoán và điều trị

Thất điều gluten thường gặp ở độ tuổi 40-50 và có thể mạn tính/từ từ tăng dần. khoảng một nửa bệnh nhân có bệnh đường tiêu hoá nhạy cảm với gluten (bệnh celiac - CD). Kháng nguyên bạch cầu ở người (HLA) DQ2 được tìm thấy ở 70% bệnh nhân và có liên quan với các bệnh tự miễn khác như viêm tuyến giáp, ĐTD típ 1 và thiếu máu ác tính. Bệnh nhân thường có biểu hiện thất điều đáng đi cùng thất điều chi ở nhiều mức độ khác nhau, giọng nói rời rạc và thường có tổn thương thủy nhộng trên MRI. Oligoclonal bands trong DNT xuất hiện ở 50% bệnh nhân. Mối quan hệ với bệnh thần kinh ngoại biên sợi trục cảm giác và giết cơ khu trú hoặc hiếm hơn là giết cơ màn hầu đôi khi cũng được quan sát.

Chẩn đoán dựa trên sự xuất hiện bằng chứng tăng độ nhạy với gluten trong huyết thanh. Hiện nay, kháng thể kháng gliadin (AGA) vẫn là đáng tin cậy nhất trong chẩn đoán, tuy vậy cần chú ý ngưỡng phát hiện để chẩn đoán GA. Trên bệnh nhân GA không có dấu hiệu đường tiêu hoá, đáp ứng tự miễn xảy ra chủ yếu tại hệ thần kinh trung ương thay vì ngoại biên dẫn đến AGA huyết thanh có nồng độ thấp. Các test chẩn đoán hiện tại có sẵn trên thị trường dựa trên việc sử dụng huyết thanh từ bệnh nhân celiac, do đó ngưỡng phát hiện có thể quá cao để chẩn đoán GA. Kháng thể kháng transglutaminase 2 (TG2) được tìm thấy ở bệnh nhân CD âm tính với 53% bệnh nhân GA không có triệu chứng đường tiêu hoá. Tuy nhiên, kháng thể kháng TG6 dương tính ở 72% bệnh nhân GA đã được chẩn đoán thông qua AGA. Vì TG6 xuất hiện đầu tiên ở hệ thần kinh trung ương, kháng thể kháng TG6 có thể đóng vai trò quan trọng và là chất chỉ điểm sinh học đặc hiệu hơn.

Chế độ ăn không gluten (GFD) là lựa chọn đầu tay cho bệnh nhân GA do giúp loại bỏ kháng nguyên kích hoạt cơ chế miễn dịch trung gian, tương đồng với chiến lược điều trị CD. Một số báo cáo khác cho thấy hiệu quả của IVIg trên những

trường hợp không đáp ứng với GFD. Tuy nhiên, cũng cần chú ý rằng việc kém đáp ứng với GFD có thể do không tuân thủ với chế độ ăn hoặc do cá thể quá nhạy cảm với gluten khi mà chỉ một lượng nhỏ gluten xuất hiện trong thực phẩm hoặc do lây nhiễm chéo cũng có thể kích hoạt một quá trình tự miễn mạnh mẽ gây tổn thương tiểu não.

Trên phim MRI phổ, bệnh nhân với chế độ ăn GFD nghiêm ngặt cho thấy tăng tỷ lệ NAA/Cr ở vùng thủy nhộng, trong khi kết quả này không quan sát được trên bệnh nhân có kháng thể dương tính kéo dài hoặc với những người không tuân thủ điều trị. Khi thất điều tiểu não không thể kiểm soát với GFD, duy trì IVIg hoặc ức chế miễn dịch (mycophenolate mofetil, cyclosporin và cyclophosphamide) được khuyến cáo.

Cơ chế sinh bệnh học tự miễn

Tương tự như trong bệnh celiac, sự mất dung nạp tự miễn là cơ chế chính. Gliadin sau khi tiêu hoá được khử amid và bắt chéo với TG2, hình thành điểm kháng nguyên (epitope) kích thích miễn dịch cho HLA – DQ2 và HLA – DQ8 trên tế bào trình diện kháng nguyên. Các epitope này được trình diện tới tế bào T CD4+, từ đó cytokin giải phóng ra sẽ thúc đẩy sự hình thành kháng thể chống lại phức hợp gliadin – TG2.

Tổn thương thần kinh xuất hiện có thể một phần do hoạt động của tự kháng thể chống tại enzym transglutaminase, enzym phụ thuộc calci xuất hiện cả ở khoảng nội và ngoại bào. Cả kháng thể kháng TG2 và TG6 đều được nhận diện và phản ứng chéo với tế bào thần kinh. Vai trò của TG6 trên chức năng tiểu não cũng được củng cố bởi quan sát đột biến gen TGM6 có thể gây thất điều tiểu não (thất điều tuỷ tiểu não thể 35).

Thất điều giết cơ với bệnh celiac kháng trị

Thất điều tiểu não liên quan với giết cơ vỏ não là dưới nhóm hiếm gặp trong các rối loạn thần kinh có liên quan với nhạy cảm gluten. Mặc dù giết cơ thường có nguồn gốc vỏ đại não, việc tăng hưng phấn vỏ đại não có thể được khơi gợi bởi rối loạn chức năng tiểu não. Về mặt lâm sàng, dưới nhóm này thường kháng trị với GFD và kháng trị thường gặp trên nhóm bệnh nhân có CD kèm theo. Tất cả

các bệnh nhân trên đòi hỏi GFD kết hợp ức chế miễn dịch, có thể là mycophenolate và cladribine cùng với thuốc kháng động kinh để kiểm soát giật cơ. Tiên lượng bệnh nặng nề.

Viêm tiểu não sau nhiễm trùng

PIC được định nghĩa là tình trạng viêm tiểu não khởi phát bởi cơ chế miễn dịch trung gian kích hoạt bởi nhiễm vi khuẩn hoặc virus. Có quan điểm coi thất điều tự miễn tương đương viêm tiểu não cận nhiễm khuẩn hoặc thất điều tiểu não cấp tính. Tuy nhiên, viêm tiểu não cấp tính thường được sử dụng khi chúng bị gây ra bởi sự xâm nhập trực tiếp của virus hoặc vi khuẩn.

Chẩn đoán và điều trị

PIC tác động chủ yếu trên trẻ nhỏ sau một đợt nhiễm trùng, thường là virus mà phổ biến nhất là varicella. Các virus khác có thể là tác nhân bao gồm Epstein-Barr virus, Coxsackie virus, influenza A và B virus, á cúm, rubeola virus (sởi), rubulavirus (...) và rubella virus (sởi Đức) và các loại vi khuẩn như *Corynebacterium diphtheriae* (bạch hầu), *Bordetella pertussis* (ho gà), *Salmonella typhi* (thương hàn), *Legionella* (bệnh Lê Dương), *Leptospira*, (bệnh Lyme) và *Mycoplasma* có thể liên quan.

Bệnh nhân thường tiến triển thất điều đáng kể với khởi phát cấp tính, có dấu hiệu màng não, tăng áp lực nội sọ hoặc có biểu hiện ngoài tiểu não như hiện tượng đám mây ý thức, co giật, thay đổi tình trạng tâm thần (cực kỳ cáu kỉnh) và dấu hiệu thần kinh khu trú khác. Sự xuất hiện của các đặc điểm lâm sàng đó thường gợi ý căn nguyên nhiễm trùng trực tiếp thay vì cơ chế miễn dịch trung gian (PIC). Ngoài ra, những thay đổi hành vi nhẹ hơn như bực bội, tăng động, thờ ơ và rên rỉ đôi khi được chú ý bởi cha mẹ trẻ cũng thường liên quan đến mức độ nặng của thất điều tiểu não. DNT thường có tăng bạch cầu ở hầu hết trẻ (số lượng bạch cầu hạt và lympho tương đương ở xấp xỉ 75%, số ca còn lại lympho chiếm ưu thế) và tăng chỉ số IgG DNT/huyết thanh. Oligoclonal bands đôi khi xuất hiện. MRI thường âm tính, không có dấu hiệu của thay đổi tín hiệu hoặc teo não. Ở bệnh nhân trưởng thành có thể xuất hiện teo não sau vài tháng.

Do PIC là bệnh tự giới hạn (tự đạt đích rồi lui

bệnh), cần theo dõi chặt chẽ tình trạng bệnh nhân. Một nghiên cứu cỡ mẫu lớn cho thấy việc hồi phục toàn bộ xuất hiện ở 72% bệnh nhân trong vòng hai tháng. Chỉ khi CA tồn tại dai dẳng và tiến triển, sự kết hợp các liệu pháp miễn dịch mới được sử dụng.

Cơ chế sinh bệnh tự miễn

Việc thiết lập cơ chế sinh bệnh tự miễn vẫn còn gặp nhiều vướng ngại. Ví dụ, hiện vẫn không chắc chắn rằng có hay không hiện tượng bắt chước phân tử, được quan sát thấy trên bệnh nhân Guillian Barré cũng có thể xảy ra ở PIC. Ngoài ra, có vẻ hoạt động độc lập của kháng thể GluR6 cũng liên quan đến PIC.

Hội chứng động mắt – giật cơ

OMS được xếp vào nhiều nhóm bệnh khác nhau, bao gồm cận u, sau nhiễm trùng và vô căn, xảy ra chủ yếu trẻ em đặc biệt với những trẻ có u nguyên bào thần kinh.

Chẩn đoán và điều trị

Động mắt được mô tả bởi các cử động mắt nhanh, ngẫu nhiên, lặp đi lặp lại và tự động. Giật cơ là cử động giật không đều chủ yếu ở chi trên. Vì OMS thường liên quan với thất điều tiểu não nên còn được gọi là hội chứng thất điều – động mắt – giật cơ. Do nguyên nhân đa dạng, đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân OMS cũng có nhiều điểm khác biệt. Khởi phát chóng mặt bán cấp cùng với bất thường dịch não tủy (tăng bạch cầu và protein) phổ biến ở bệnh nhân OMS vô căn hơn là bệnh nhân OMS cận u. Tổn thương bán cầu não lại phổ biến hơn ở OMS cận u mặc dù chúng đôi khi cũng có thể xuất hiện ở bệnh nhân OMS vô căn. Kháng thể kháng Ri, một kháng thể nội bào thần kinh, dương tính trên những bệnh nhân cận u và thường liên quan với ung thư vú. Kháng thể nội bào thần kinh và PET nên được thực hiện để phát hiện khối u liên quan.

Với những trường hợp OMS cận u, bất kể khối u nào có liên quan cũng cần được loại bỏ trước nếu có thể, theo sau là sự kết hợp giữa các liệu pháp miễn dịch (corticosteroid,IVIg, lọc huyết tương, ức chế miễn dịch và rituximab). Bệnh nhân OMS sau nhiễm trùng và một số bệnh nhân OMS vô căn thường tự khỏi bệnh. Liệu pháp miễn dịch nên

được áp dụng nếu các triệu chứng kéo dài dai dẳng.
Cơ chế sinh bệnh học tự miễn

Giải phẫu bệnh chứng minh đáp ứng tự miễn thông qua sự tồn tại của tế bào B CD19+ và tế bào T gamma-delta trong dịch não tủy cũng như tập hợp bạch cầu lympho khoảng quanh mạch trên sinh thiết. Không như PCD, không có sự mất tế bào cũng như tăng tính thấm tế bào T được quan sát thấy trên OMS cận u, từ đó gợi ý rối loạn chức năng trung gian miễn dịch trong kiểm soát vận động tiểu não.

Trên bệnh nhân OMS, rối loạn chức năng gây bởi quá trình tự miễn không chỉ diễn ra bên trong tiểu não mà còn ở các trung tâm kiểm soát ức chế từ vỏ tiểu não và nhân tế bào thần kinh tiểu não. Sự ức chế đầu ra từ tế bào Purkinje ở vỏ tiểu não cũng gây ra cả động mắt và giật cơ.

Thoái hoá tiểu não cận u

PCD là thoái hoá tiểu não gây ra bởi đáp ứng tự miễn kích hoạt bởi khối u. Sự hiện diện của kháng thể nội bào thần kinh không chỉ giúp chẩn đoán PCD mà còn cung cấp gợi ý cho sự tồn tại của khối u cụ thể. Mặc dù hoá trị tích cực và áp dụng các liệu pháp miễn dịch, tiên lượng của bệnh nhân vẫn rất nặng nề trừ khi khối u liên quan được loại bỏ nhanh chóng và hoàn toàn.

Chẩn đoán và điều trị

PCD có khởi phát cấp và bán cấp, đôi khi đi trước bởi các triệu chứng lâm sàng như buồn nôn, nôn, chóng mặt và biểu hiện giống cúm. Sau đó, bệnh nhân thường có biểu hiện thất điều dáng đi và có thể có triệu chứng tiểu não cận u. Dịch não tủy cho thấy tình trạng viêm với biểu hiện tăng nhẹ tế bào lympho, protein, chỉ số IgG và oligoclonal bands. Sự phát hiện các kháng thể giúp thành lập chẩn đoán dù cho một vài ca bệnh cũng ghi nhận âm tính với kháng thể huyết thanh. Chẩn đoán xác định dựa trên 1) khẳng định sự tồn tại của ung thư phát triển trong vòng 5 năm có chẩn đoán thất điều tiểu não, hoặc 2) sự hiện diện của các kháng thể nội bào thần kinh đã được miêu tả rõ (kháng Yo, kháng Hu, kháng CV2, kháng Ri, kháng MA2). Trên 70% bệnh nhân PCD có khối u, biểu hiện thất điều tiểu não xuất hiện đầu tiên, nhấn mạnh sự cần thiết trong việc lượng giá hệ thống để nhận diện khối u

ác tính sau khi kháng thể nội bào thần kinh được phát hiện.

Sau khi chẩn đoán xác định, các liệu pháp loại bỏ khối u nên được thực hiện ngay lập tức để ngăn cản di căn và loại bỏ kháng nguyên gây tự miễn. Lựa chọn điều trị cụ thể phụ thuộc vào khối u. Bất kể phương pháp điều trị khối u nào được lựa chọn, các liệu pháp miễn dịch cũng nên được áp dụng đồng thời.

Dù cho điều trị theo phác đồ, tiên lượng của các bệnh nhân cũng rất nặng nề. Đáp ứng với liệu pháp miễn dịch thường không gây thỏa mãn mặc dù vài trường hợp cũng cho thấy hiệu quả. Tiên lượng tốt hơn thường gặp ở bệnh nhân có kháng thể kháng Tr. Thời gian sống sót trung bình sau khi chẩn đoán là 113 tháng với bệnh nhân dương tính với kháng thể kháng Tr, > 69 tháng với kháng Ri, 13 tháng với kháng Yo, 7 tháng với kháng Hu. Dù vậy, kể cả bệnh nhân với kháng thể kháng Tr cũng tàn phế nặng nề hoặc phải sống phụ thuộc.

Tiên lượng nặng nề là do mô khối u và di căn gây hoạt hoá hệ thống miễn dịch dai dẳng và đáp ứng tự miễn nặng nề. Trong các thử nghiệm lâm sàng hiện tại, sự kết hợp giữa IVIg hoặc lọc huyết tương với cyclophosphamide đã được báo cáo và đem lại hiệu quả trong một số bệnh nhân.

Cơ chế sinh bệnh học tự miễn

Nghiên cứu bệnh học đã phát hiện nhiều sự thay đổi viêm ở giai đoạn sớm của PCD, bao gồm sự tích tụ tế bào lympho ở khoảng quanh mạch, hoạt hoá vi tế bào thần kinh đệm và sự thâm của tế bào lympho trong lớp PC.

Thất điều kháng GAD

GAD là enzyme giúp chuyển hoá glutamate thành GABA. GAD có hai đồng phân: GAD65 và GAD67, trong đó kháng thể chống lại đồng phân nhỏ hơn liên quan tới thất điều tiểu não. Chuẩn độ kháng thể kháng GAD65 cao hơn ở bệnh nhân thất điều kháng GAD. Yếu tố kích hoạt quá trình tự miễn này vẫn chưa được biết rõ. Thất điều kháng GAD có thể liên quan đến các nhóm khác của IMCA như PCD và GA. Mặc dù tự miễn GAD65 tác động đến toàn bộ hệ thần kinh trung ương, tiểu não là một trong những cấu trúc nhạy cảm nhất.

Chẩn đoán và điều trị

Thất điều kháng GAD chủ yếu xảy ra trên phụ nữ ở độ tuổi 60 với lâm sàng bán cấp hoặc từ từ/mạn tính. Một vài bệnh nhân cho thấy bằng chứng với các bệnh tự miễn khác như ĐTĐ típ 1, bệnh tuyến giáp tự miễn và thiếu máu ác tính. Thất điều kháng GAD đôi khi cũng có biểu hiện triệu chứng ngoài tiểu não bao gồm động kinh, liệt vận nhãn và SPS. DNT đôi khi có oligoclonal bands trong khi MRI thường bình thường hoặc teo não phụ thuộc vào thời gian bị bệnh.

Chuẩn độ kháng thể kháng GAD huyết thanh trong chẩn đoán thất điều kháng GAD cần được nghiên cứu thêm. Hiện tại chưa có đồng thuận về ngưỡng cho chuẩn độ thấp và chuẩn độ cao của kháng thể kháng GAD. Chẩn đoán thất điều kháng GAD là phù hợp khi chuẩn độ kháng thể nhiều hơn 2000/ml. Tuy nhiên, khi chuẩn độ dao động trong khoảng 100-200U/ml trong một bối cảnh lâm sàng/sinh học/hình ảnh phù hợp cũng có thể đặt ra chẩn đoán thất điều tự miễn. Một vài bệnh nhân có chuẩn độ kháng thể nhỏ hơn 100/ml cũng cho thấy hiệu quả với các liệu pháp miễn dịch, do đó khi định lượng ở ngưỡng này cũng cần có sự nghi ngờ và cân nhắc liệu pháp miễn dịch.

Cơ chế sinh bệnh học miễn dịch

Vai trò của kháng GAD65 vẫn còn được tranh luận. Một vài nhà nghiên cứu cho rằng kháng thể kháng GAD65 không có vai trò bệnh học trong sự hình thành thất điều tiểu não dựa vào các lý do sau: 1) kháng thể kháng GAD65 đóng vai trò bệnh học trên ĐTĐ típ 1 và nhiều bệnh lý thần kinh khác như SPS, 2) kháng thể khó tiếp cận với GAD65 và 3) sự thiếu hụt tương quan giữa kháng thể kháng GAD65 và triệu chứng lâm sàng. Tuy nhiên, các nghiên cứu sinh lý bệnh gần đây đã cung cấp bằng chứng quan trọng cho vai trò bệnh học của kháng thể kháng GAD.

Thất điều tiểu não tự miễn tiên phát

Mặc dù phổ lâm sàng của PACA phù hợp với đặc điểm của IMCA (khởi phát bán cấp, tiền sử bệnh tự miễn, thất điều đáng đi chiếm ưu thế, liên quan đến kháng thể và đáp ứng tốt với liệu pháp miễn dịch), vẫn tồn tại một nhóm bệnh nhân có đặc điểm không đáp ứng các tiêu chí trên. PACA là một thuật ngữ sử dụng để nhắc tới các nguyên

nhân không đồng nhất còn lại.

Nhiều liệu pháp miễn dịch đã được sử dụng cho bệnh nhân PACA. Một vài nghiên cứu đã cho thấy hiệu quả củaIVIg, prednisolone, lọc huyết tương hoặc rituximab ở 9/19 bệnh nhân tại giai đoạn sớm của PACA. Tiến triển nhanh đến giai đoạn tàn phế thường gặp ở bệnh nhân có kháng thể bào tương và hoặc/nhân tế bào thần kinh hơn những bệnh nhân dương tính với kháng thể protein màng huyết tương, từ đó gợi ý sự cần thiết về chiến lược điều trị với từng nhóm căn nguyên tự miễn khác nhau. MRI phổ là một công cụ quan trọng để theo dõi đáp ứng với liệu pháp miễn dịch.

VAI TRÒ CỦA ACETYL-DL-LEUCINE TRONG ĐIỀU TRỊ THẤT ĐIỀU TIỂU NÃO (1)

Một nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân với thất điều tiểu não đã cho thấy hiệu quả của acetyl-DL-leucine trên cả triệu chứng thất điều – định lượng dựa trên thang điểm SARA và SCAFI – cũng như chất lượng cuộc sống.

Mặc dù acetyl-DL-leucine đã được sử dụng nhiều năm nay, cơ chế được động học của chúng vẫn chưa được hiểu rõ. Một số nghiên cứu cho thấy có vẻ như acetyl-DL-leucine làm bền vững điện thế màng của tế bào tiểu não. Đầu vào từ tế bào Purkinje và hệ thống sợi leo/sợi rêu kiểm soát điện thế hoạt động của tiểu não và nhân tiền đình, từ đó dẫn truyền tới thân não, đồi thị và tủy sống. Do đó, acetyl-DL-leucine có thể đóng vai trò cả hướng tâm và ly tâm trong quá trình kiểm soát vận động. Chúng cũng có thể ảnh hưởng đến cơ chế chuyển đổi thông qua mạng lưới tiểu não – tiền đình và liên quan đến sự cân bằng thông tin giữa tiểu não và hệ thống cơ. Với việc giúp cải thiện triệu chứng tiểu não cũng như ít tác dụng phụ, acetyl-DL-leucine là ứng cử viên xứng đáng cho những nghiên cứu lâm sàng sâu hơn trên nhóm bệnh nhân thất điều tiểu não.

NGUỒN:

(1) Michael Strupp, Julian Teufel et al, “Effects of acetyl-DL-leucine in patients with cerebellar ataxias”, Journal of Neurology, 2013.