

Kết quả điều trị và một số yếu tố liên quan ở người bệnh nhược cơ sau phẫu thuật cắt tuyến ức

Treatment outcomes and related factors in myasthenia gravis patients after thymectomy

Đinh Thị Lợi¹✉, Võ Hồng Khôi^{1,2,3}, Nguyễn Văn Tuấn⁴, Phan Văn Toàn^{1,3}

¹ Trung tâm Thần kinh, Bệnh viện Bạch Mai

² Đại học Y Hà Nội

³ Đại học Y Dược ĐHQG Hà Nội

⁴ Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh

Tác giả liên hệ

ThS.BS. Đinh Thị Lợi

Bệnh viện Bạch Mai

Email: dr.ducloi@gmail.com

Ngày nhận bài:

Ngày phản biện khoa học:

Ngày duyệt bài:

ABSTRACT

Objective: To evaluate the treatment outcomes and associated factors in myasthenia gravis patients after thymectomy.

Subjects and Methods: The study included 66 myasthenia gravis patients who underwent thymectomy at the Neurology Center and Thoracic Surgery Department of Bach Mai Hospital from October 2019 to January 2023.

Results: The rate of improvement after thymectomy was 77.3%. The long-term stable rate was 33.3%; pharmacologically stable rate was 18.4%; minimal manifestation rate was 25.8%; 10.6% of patients showed no improvement, 7.6% had worsening conditions, and 4.6% of patients died. The average time to improvement was 20.25 months, with a median of 18 months. The likelihood of improvement in patients who underwent surgery within one year of symptom onset was 5.04 times higher than those who had surgery after one year, with $p < 0.05$. Patients without bulbar or respiratory symptoms had a higher likelihood of improvement compared to those with symptoms. Specifically, patients without dysphagia had a significant improvement ($p < 0.05$, OR=9.80, 95%CI: 1.20–80.35), and patients without dyspnea had an OR=5.00 (95%CI: 1.31–19.07), both showing statistically significant relationships with $p < 0.05$. Patients in clinical stages I and IIA (mild stage) had a higher likelihood of improvement compared to those in stage III ($p < 0.05$, OR=14.67, 95%CI: 1.16–185.23; OR=12.67, 95%CI: 1.56–102.30). Patients in the mild clinical stage had a significantly higher likelihood of

improvement compared to those in moderate and severe stages ($p < 0.05$, $OR = 164.50$, $95\%CI: 152.3 - 708.50$).

Conclusion: The majority of patients showed improvement after surgery, with an average improvement time of 20.22 months. Factors associated with improvement after thymectomy included: surgery performed within one year of symptom onset, absence of bulbar and respiratory symptoms, and mild clinical stages (I, IIA).

Keywords: Clinical and paraclinical characterization, Myasthenia gravis, Thymectomy.

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị và một số yếu tố liên quan của người bệnh nhược cơ sau phẫu thuật cắt tuyến ức.

Đối tượng và phương pháp: nghiên cứu 66 bệnh nhân nhược cơ đã cắt tuyến ức tại Trung tâm Thần kinh và Khoa Phẫu thuật lồng ngực - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2019 đến tháng 01/2023.

Kết quả: Tỷ lệ đối tượng có cải thiện sau phẫu thuật cắt tuyến ức là 77,3%. Tỷ lệ người bệnh ổn định dài hạn 33,3%; ổn định được lí 18,4 % và biểu hiện tối thiểu 25,8%; 10,6% không có cải thiện; 7,6% người bệnh có mức độ nặng lên và có 4,6% người bệnh tử vong. Thời gian cải thiện bệnh trung bình là 20,25 tháng, giá trị trung vị là 18 tháng. Khả năng cải thiện sau phẫu thuật ở nhóm thời gian từ khi khởi phát đến khi PT dưới 1 năm cao hơn gấp 5,04 lần so với nhóm có thời gian từ khi khởi phát đến khi PT trên 1 năm, với $p < 0,05$. Khả năng cải thiện ở nhóm không có triệu chứng hầu họng, hô hấp cao hơn so với nhóm có triệu chứng, trong đó: Không có triệu chứng nuốt khó ($p < 0,05$, $OR = 9,80$, $95\%CI: 1,20 - 80,35$); không có triệu chứng khó thở $OR = 5,00$

($95\%CI: 1,31 - 19,07$); mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$; ở nhóm lâm sàng khởi phát giai đoạn I, IIA (giai đoạn nhẹ) cao hơn so với nhóm khởi phát giai đoạn III ($p < 0,05$, $OR = 14,67$, $95\%CI: 1,16 - 185,23$; $OR = 12,67$, $95\%CI: 1,56 - 102,30$); ở nhóm có giai đoạn lâm sàng nhẹ cao hơn so với nhóm có giai đoạn lâm sàng vừa và nặng ($p < 0,05$, $OR = 164,50$, $95\%CI: 152,3 - 708,50$).

Kết luận: Phần lớn bệnh nhân cải thiện sau phẫu thuật, thời gian cải thiện trung bình là 20,22 tháng. Các yếu tố liên quan đến cải thiện sau phẫu thuật bao gồm: thời gian từ khi khởi phát đến khi phẫu thuật dưới 1 năm, bệnh nhân không có triệu chứng hầu họng, hô hấp, lâm sàng khởi phát giai đoạn I, IIA (giai đoạn nhẹ).

Từ khóa: bệnh nhược cơ, giải phẫu bệnh, cắt tuyến ức.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nhược cơ (Myasthenia Gravis) là một rối loạn tự miễn hiếm gặp nhưng có tác động lớn đến cuộc sống của người bệnh. Nguyên nhân là do cơ thể tạo ra các tự kháng thể chống lại thụ cảm thể acetylcholine tại màng sau khớp thần kinh - cơ, dẫn đến sự suy giảm cả về số lượng lẫn chức năng của các thụ cảm thể này. Kết quả là sự dẫn truyền tín hiệu thần kinh - cơ bị gián đoạn, gây ra hiện tượng yếu cơ có tính chất dao động trong ngày, thường nặng hơn khi gắng sức và cải thiện khi nghỉ ngơi hoặc dùng thuốc kháng men cholinesterase. Mặc dù tỷ lệ tử vong của bệnh nhược cơ không cao, khoảng 1/1 triệu dân theo độ tuổi, nhưng bệnh có thể gây ra tình trạng suy giảm vận động toàn thân và thậm chí tử vong do suy hô hấp cấp tính trong các cơn nhược cơ nặng. Khoảng 70% bệnh nhân nhược cơ có liên quan đến bất thường ở tuyến ức, trong đó 15% mắc u tuyến

ức và gần 60% mắc quá sản tuyến ức. Phẫu thuật cắt tuyến ức là một phương pháp điều trị quan trọng và được khuyến cáo để kiểm soát các triệu chứng của bệnh, tuy nhiên kết quả lâm sàng sau phẫu thuật lại có sự khác biệt đáng kể, từ ổn định lâu dài đến các biến chứng nghiêm trọng, bao gồm cả cơn nhược cơ cấp tính. Tại Việt Nam, vẫn còn ít nghiên cứu về kết quả sau phẫu thuật cắt tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ, vì vậy nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị và một số yếu tố liên quan của người bệnh nhược cơ sau phẫu thuật cắt tuyến ức.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là nhược cơ và đã được cắt tuyến ức.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân trên 16 tuổi, được chẩn đoán xác định nhược cơ bằng lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng, và bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt bỏ tuyến ức hoặc u tuyến ức. Bệnh nhân được theo dõi sau mổ ít nhất 6 tháng.

Tiêu chuẩn loại trừ

Hồ sơ không đầy đủ thông tin, không liên lạc được khi ra viện, chưa đủ thời gian theo dõi. Bệnh nhân và người nhà không hợp tác.

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Thần kinh, Khoa Phẫu thuật lồng ngực - Bệnh viện Bạch Mai.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

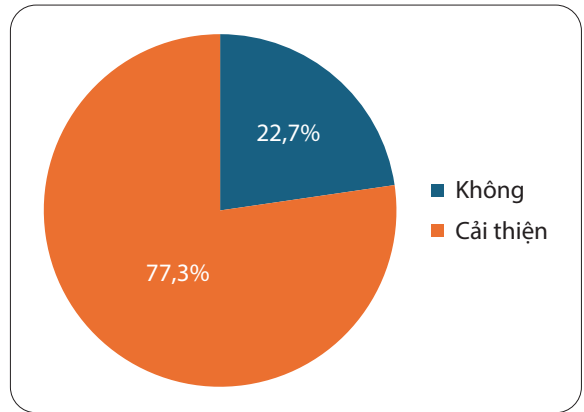
Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả, hồi cứu và tiến cứu.

Địa điểm và thời gian: Trung tâm Thần kinh và Khoa Phẫu thuật lồng ngực - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2019 đến tháng 01/2023

Cỡ mẫu: n=66. Chọn mẫu thuận tiện.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu



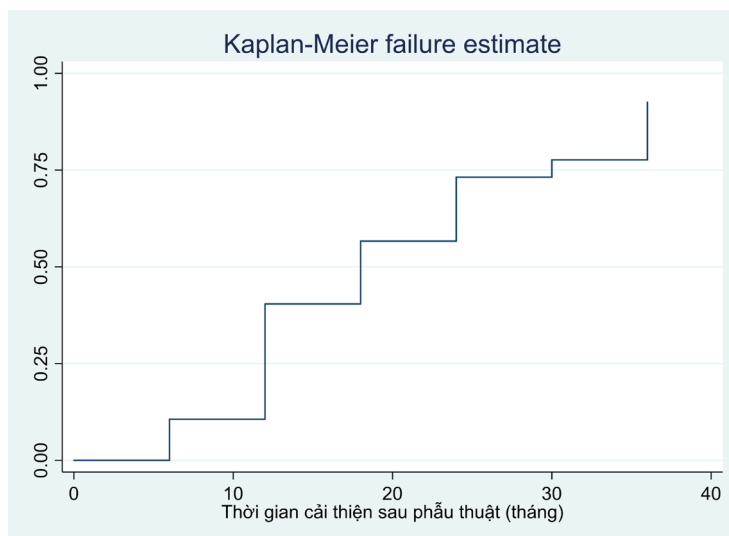
Biểu đồ 1. Kết quả điều trị của người bệnh nhược cơ sau phẫu thuật cắt tuyến ức (n=66)

Nhận xét: Tỷ lệ đối tượng có cải thiện sau phẫu thuật cắt tuyến ức là 77,3%.

Bảng 1. Mức độ cải thiện lâm sàng của người bệnh nhược cơ sau phẫu thuật cắt tuyến ức (n=66)

Thay đổi tình trạng sau PT		Số lượng	%
Cải thiện	Ổn định dài hạn	22	33,3
	Ổn định dược lí	12	18,4
	Biểu hiện tối thiểu	17	25,8
Không cải thiện		7	10,6
Nặng hơn		5	7,6
Tử vong		3	4,6
Tổng		66	100

Nhận xét: Tỷ lệ người bệnh ổn định dài hạn 33,3%; ổn định dược lí 18,4 % và biểu hiện tối thiểu 25,8%; 10,6% không có cải thiện; 7,6% người bệnh có mức độ nặng lên và có 4,6% người bệnh tử vong.

Biểu đồ 2. Cải thiện của người bệnh nhược cơ sau phẫu thuật cắt tuyến ức theo thời gian (n=66)

Nhận xét: Thời gian cải thiện bệnh trung bình là 20,25 tháng, giá trị trung vị là 18 tháng.

Bảng 2. Liên quan giữa giữa thời gian từ khi khởi phát đến khi PT và kết quả điều trị

Thời gian khởi phát đến khi PT	Kết quả điều trị		OR (95%CI)	p
	Không cải thiện	Cải thiện		
Từ 1 năm trở lên	11 (37,9%)	18 (62,1%)	1	
Dưới 1 năm	4 (10,8%)	33 (89,2%)	5,04 (1,40 – 18,14)	0,01
Tổng	15 (22,7%)	51 77,3%		

Nhận xét: Khả năng cải thiện sau phẫu thuật ở nhóm thời gian từ khi khởi phát đến khi PT dưới 1 năm cao hơn gấp 5,04 lần so với nhóm có thời gian từ khi khởi phát đến khi PT trên 1 năm, mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3. Liên quan triệu chứng hầu họng, hô hấp và kết quả điều trị

Triệu chứng	Kết quả điều trị		OR (95%CI)	p
	Không cải thiện	Cải thiện		
Nuốt khó:				
Có	14 (31,8%)	30 (68,2%)	1	
Không	1 (4,6%)	21 (95,5%)	9,80 (1,20 – 80,35)	0,03
Nói khó:				
Có	15 (23,8%)	48 (76,2%)		
Không	0 (0%)	3 (100%)	-	-

Triệu chứng \ Kết quả điều trị	Không cải thiện	Cải thiện	OR (95%CI)	p
Khó thở:				
Có	5 (50,0%)	5 (50,0%)	1	
Không	9 (16,7%)	45 (83,3%)	5,00 (1,31 – 19,07)	0,01
Tổng	15 (22,7%)	51 (77,3%)		

Nhận xét: Khả năng cải thiện ở nhóm không có triệu chứng hầu họng, hô hấp cao hơn so với nhóm có triệu chứng, trong đó: Không có triệu chứng nuốt khó OR=9,80 (95%CI: 1,20 – 80,35); không có triệu chứng khó thở OR=5,00 (95%CI: 1,31 – 19,07); mỗi liên quan có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 4. Liên quan giữa giai đoạn lâm sàng khi phẫu thuật và kết quả điều trị

Giai đoạn lâm sàng \ Kết quả điều trị	Không cải thiện	Cải thiện	OR (95%CI)	P
Vừa, nặng (IIB, III, IV)	14 (77,8%)	4 (22,2%)	1	<0,01
Nhẹ (I, IIA)	1 (2,1%)	47 (97,9%)	164,50 (15,23 – 708,50)	
Tổng	15 (22,7%)	51 (77,3%)		

Nhận xét: Khả năng cải thiện sau phẫu thuật ở nhóm có giai đoạn lâm sàng nhẹ cao hơn so với nhóm có giai đoạn lâm sàng vừa và nặng với OR=164,50 (95%CI: 152,3 – 708,50), mỗi liên quan có ý nghĩa thống kê, p<0,05.

Bảng 5. Liên quan giữa giai đoạn lâm sàng khởi phát và kết quả điều trị

Giai đoạn lâm sàng khởi phát \ Kết quả điều trị	Không cải thiện	Cải thiện	OR (95%CI)	p
III	4 (57,1%)	3 (42,9%)	1	-
IIB	8 (30,8%)	18 (69,2%)	3,00 (0,54 – 16,64)	0,21
IIA	2 (9,5%)	19 (90,5%)	12,67 (1,56 – 102,30)	0,01
I	1 (8,3%)	11 (91,7%)	14,67 (1,16 – 185,23)	0,04
Tổng	15 (22,7%)	51 (77,3%)		

Nhận xét: Khả năng cải thiện sau phẫu thuật cắt tuyến ức ở nhóm lâm sàng khởi phát giai đoạn I, IIA (giai đoạn nhẹ) cao hơn so với nhóm khởi phát giai đoạn III lần lượt với OR=14,67 (95%CI: 1,16 – 185,23); OR=12,67 (95%CI: 1,56 – 102,30); mỗi liên quan có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả điều trị người bệnh nhược cơ sau phẫu thuật cắt tuyến ức

Tỷ lệ người bệnh có thời gian từ khi khởi phát đến khi phẫu thuật dưới 1 năm 56,1%; từ 1 năm trở lên là 43,9%. Mức độ cải thiện lâm sàng của người bệnh nhược cơ sau phẫu thuật cắt tuyến ức: Tỷ lệ người bệnh ổn định dài hạn 33,3%; ổn định dưới tác dụng dược lí và cải thiện với biểu hiện tối thiểu là 43,9%; 10,6% không có cải thiện, 7,6% người bệnh có mức độ nặng lên và 4,6% tử vong. Như vậy, tỷ lệ đối tượng có thuyên giảm sau phẫu thuật cắt tuyến ức là 77,3%. Thời gian cải thiện bệnh trung bình là 20,25 tháng, giá trị trung vị là 18 tháng. Việc chẩn đoán và điều trị nhược cơ đã phát triển vượt bậc và hiện nay bao gồm nhiều loại thuốc: kháng men Acetylcholinesterase, ức chế miễn dịch, Globulin miễn dịch, thay huyết tương tách kháng thể trong huyết thanh người bệnh và kỹ thuật phẫu thuật cắt tuyến ức xâm lấn tối thiểu. Nghiên cứu của Kaufman, Andrew J cắt tuyến ức được theo dõi lâu dài cho thấy lợi ích đáng kể đối với bệnh nhân tăng theo thời gian với tỷ lệ thuyên giảm hoàn toàn ước tính tối đa là 47,3%.¹ Hầu hết các nghiên cứu sử dụng phân tích thống kê theo thời gian cho thấy những kết quả tương tự tỷ lệ thuyên giảm hoàn toàn tối đa và phản ứng chậm với phẫu thuật cắt tuyến ức với tỷ lệ thuyên giảm hoàn toàn ngày càng tăng trong thời gian dài theo dõi.

Liên quan giữa thời gian từ khi khởi phát đến khi PT và kết quả điều trị

Các bằng chứng trước cũng đã ghi nhận thời gian từ khi chẩn đoán đến phẫu thuật càng ngắn thì kết quả sau cắt bỏ tuyến ức càng tốt.² Kết quả của chúng tôi tương đồng với phát hiện này. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian trung bình từ lúc khởi phát đến khi phẫu thuật dưới 1 năm là 56,1%. Kết quả chúng tôi cho thấy khả năng cải thiện sau phẫu thuật ở nhóm thời gian từ khi khởi

phát đến khi PT dưới 1 năm cao hơn gấp 5,04 lần so với nhóm có thời gian từ khi khởi phát đến khi PT từ 1 năm trở lên, mối liên quan có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$. Bệnh nhân của chúng tôi còn trẻ và được phẫu thuật sớm. Trong nghiên cứu của Ahmed AL-Bulushio (2021) cũng cho rằng những bệnh nhân được phẫu thuật sớm hơn trong quá trình mắc bệnh có phản ứng tốt hơn đáng kể (94%) so với những người có triệu chứng trong hơn ba năm (75%, $p < 0,05$).³ Nghiên cứu của Imran Khawthaay cho thấy bệnh nhân mắc bệnh trên hai năm (OR 3,5, KTC 95% 0,97-6,39, $p = 0,08$) có xu hướng tiên lượng xấu, mặc dù điều này không có ý nghĩa thống kê, trong khi những trường hợp mắc bệnh trên ba năm (OR 2,58, 95%CI 0,89-0,6, $p = 0,04$) có tiên lượng xấu có ý nghĩa thống kê.⁴ Nghiên cứu của I P Nieto cho thấy thời gian từ khi chẩn đoán đến khi phẫu thuật dưới 8 tháng có liên quan chặt chẽ với kết quả cải thiện hoàn toàn, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,03$). Hơn nữa, đây là yếu tố tiên lượng duy nhất trong nghiên cứu này chứng minh có ý nghĩa thống kê bằng cả phân tích đơn biến và đa biến.⁵

Liên quan giữa triệu chứng lâm sàng hầu họng và hô hấp trước phẫu thuật và kết quả điều trị

Khả năng cải thiện ở nhóm không có triệu chứng hầu họng cao hơn so với nhóm có triệu chứng hầu họng, hô hấp trong đó: Không có triệu chứng nuốt khó OR=9,80 (95%CI: 1,20 – 80,35); không có triệu chứng khó thở OR=5,00 (95%CI: 1,31 – 19,07); mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nghiên cứu của Imran Khawaja phân tích đơn yếu tố sử dụng mô hình mối nguy theo tỷ lệ Cox, chứng nuốt khó trước phẫu thuật là yếu tố liên quan đến kết quả tồi tệ hơn.⁴ Người bệnh có triệu chứng hầu họng, hô hấp là một yếu tố tiên lượng nặng của bệnh bởi nguy cơ sặc thức ăn, viêm phổi hít, ứ đọng CO₂ gây toan máu, thiếu oxy tổ chức, dẫn đến tình trạng nguy kịch của người bệnh. Với những bệnh nhân có triệu chứng

nặng trước phẫu thuật, cần được điều trị điều biến miễn dịch để ổn định tình trạng bệnh như thay huyết tương hoặc truyền 1 đợt IVIG trước phẫu thuật ít nhất 1 tuần và cũng không nên để quá dài trên 1 tháng sau các liệu pháp trên.

Liên quan giữa giai đoạn lâm sàng lúc khởi phát, khi phẫu thuật và kết quả điều trị

Khả năng cải thiện sau phẫu thuật tuyến ức ở nhóm có giai đoạn lâm sàng khởi phát là giai đoạn I, IIA cao hơn so với nhóm có giai đoạn khởi phát III với OR=14,67 (95%CI: 1,16 – 185,23); OR=12,67 (95%CI: 1,56 – 102,30); mỗi liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,045$. Khả năng cải thiện kết quả điều trị ở nhóm giai đoạn lâm sàng mức độ nhẹ so với nhóm có giai đoạn lâm sàng mức độ vừa nặng. Nghiên cứu của Sani Rabiou (2022) trong số 10 bệnh nhân cải thiện này, có 6 bệnh nhân thuộc giai đoạn I và 4 bệnh nhân còn lại giai đoạn II. Không có trường hợp nào bệnh nặng hơn hoặc cơn nhược cơ trong suốt 3 năm theo dõi ở 10 bệnh nhân đã cải thiện.⁶ Nghiên cứu hiện tại cho thấy tác dụng có lợi của phẫu thuật tuyến ức ở bệnh nhân mắc bệnh nhược cơ. Kết quả lâm sàng sau phẫu thuật dường như tốt hơn khi mức độ nghiêm trọng trước phẫu thuật của các triệu chứng nhược cơ ở mức độ nhẹ. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ thuyên giảm cao hơn ở những bệnh nhân mắc bệnh nhược cơ giai đoạn nhẹ.⁷ Dữ liệu từ nghiên cứu gần đây của Chung và Agasthian T [8, 9] cũng cho thấy rằng u tuyến ức có thể đạt được kết quả thuận lợi ở giai đoạn muộn tuy nhiên người bệnh được phẫu thuật lúc tình trạng nhẹ và trung bình cho thấy kết quả tốt hơn. Nghiên cứu của Andrew J. Kaufman bệnh nhân có phân loại Osserman III và IV có khả năng đạt được thuyên giảm hoàn toàn thấp hơn đáng kể, 43% và tỷ lệ chênh lệch tương ứng là 17%. Phân tích mô hình hồi quy logistic tuổi và giai đoạn Osserman được phát hiện là hai yếu tố chính trong mô hình này dẫn đến kết quả xấu sau cắt tuyến ức.⁷

KẾT LUẬN

Phần lớn bệnh nhân cải thiện sau phẫu thuật, thời gian cải thiện trung bình là 20,22 tháng. Các yếu tố liên quan đến cải thiện sau phẫu thuật bao gồm: thời gian từ khi khởi phát đến khi phẫu thuật dưới 1 năm, bệnh nhân không có triệu chứng hầu họng, hô hấp, lâm sàng khởi phát giai đoạn I, IIA (giai đoạn nhẹ).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kaufman, A.J., et al. *Thymectomy for myasthenia gravis: complete stable remission and associated prognostic factors in over 1000 cases.* in *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016. Elsevier.
2. Frist, W.H., et al., *Thymectomy for the myasthenia gravis patient: factors influencing outcome.* The Annals of thoracic surgery, 1994. **57**(2): p. 334-338.
3. Ahmed, A.-B., et al., *The role of thymectomy in myasthenia gravis: A programmatic approach to thymectomy and perioperative management of myasthenia gravis.* 2021. **44**(6): p. 819-828.
4. Khawaja, I.J.C., *Effect of Thymectomy on Outcomes of Myasthenia Gravis Patients: A Case-Control Study at a Tertiary Care Hospital.* 2023. **15**(4).
5. Nieto, I.P., et al., *Prognostic factors for myasthenia gravis treated by thymectomy: review of 61 cases.* 1999. **67**(6): p. 1568-1571.
6. Rabiou, S., et al., *Outcomes after Thymectomy in Patients with Thymomatous Myasthenia Gravis.* Journal of Neurosciences in Rural Practice, 2022. **13**(02): p. 321-325.
7. Shrager, J.B., et al., *Outcomes after 151 extended transcervical thymectomies for myasthenia gravis.* The Annals of thoracic surgery, 2006. **82**(5): p. 1863-1869.
8. Chung, J., et al., *Long-term results of thoracoscopic thymectomy for thymoma without myasthenia gravis.* Journal of International Medical Research, 2012. **40**(5): p. 1973-1981.
9. Agasthian, T., *Can invasive thymomas be resected by video-assisted thoracoscopic surgery?* Asian Cardiovascular Thoracic Annals, 2011. **19**(3-4): p. 225-227.