

Thách thức trong chẩn đoán và điều trị xơ cứng rải rác khởi phát rất muộn: Ca lâm sàng

Diagnosis and treatment challenges in Multiple Sclerosis with very-Late onset:
A case report

Huỳnh Thị Như Ý, Nguyễn Xuân Diệu, Nguyễn Ngọc Lương, Hoàng Tiến Trọng Nghĩa

Khoa Nội thần kinh, Bệnh viện Quân y 175

Tác giả liên hệ

ThS. Hoàng Tiến Trọng Nghĩa

Bệnh viện Quân y 175

Email: dr.hnghia@gmail.com

Nhận ngày: 4/3/2024

Chấp nhận đăng ngày: 15/3/2024

Xuất bản online ngày: 25/3/2024

TÓM TẮT

Xơ cứng rải rác (MS) là bệnh lý viêm hủy myelin hệ thần kinh trung ương mạn tính phổ biến, ảnh hưởng chủ yếu ở người trẻ. Những người bệnh khởi phát từ 50 tuổi trở lên được định nghĩa là MS khởi phát muộn và trên 60 tuổi là MS khởi phát rất muộn. Do hiếm gặp, khác biệt về biểu hiện lâm sàng, hình ảnh học và thiếu nghiên cứu về thuốc điều trị nên việc chẩn đoán và điều trị gặp nhiều khó khăn. Ca lâm sàng sau đây của chúng tôi là một trường hợp xơ cứng rải rác khởi phát rất muộn được chẩn đoán tại Khoa Thần kinh, Bệnh viện Quân y 175.

Từ khóa: xơ cứng rải rác, MS, xơ cứng rải rác khởi phát muộn, LOMS, VLOMS.

ABSTRACT

Multiple sclerosis is a prevalent chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system that affects mainly young adults. Patients with onset after the age of 50 years are defined as late-onset MS (LOMS), and the others with onset after 60 years are termed very late-onset MS (VLOMS). Due to the rarity, and variations in clinical presentation, coupled with the lack of clinical trials for disease-modifying therapies (DMTs), diagnosis and treatment are challenging in these groups. In our clinical case, we describe a patient diagnosed with VLOMS at the Neurology Department of Military Hospital 175.

Keywords: Multiple sclerosis, MS, late-onset Multiple sclerosis, LOMS, VLOMS.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ cứng rải rác (MS) là một bệnh viêm tự miễn mạn tính của hệ thần kinh trung ương, thường ảnh hưởng người trẻ tuổi. MS gây ra những tàn phế đáng kể và làm giảm chất lượng cuộc sống. Như chúng ta đã biết, độ tuổi thường mắc MS là từ 20 – 40 tuổi. Nếu bệnh khởi phát ở thời điểm từ 50 tuổi thì được gọi là MS khởi phát muộn (late-onset MS – LOMS), sau 60 tuổi được xếp vào MS khởi phát rất muộn (very late-onset MS – VLOMS). Một nghiên cứu tổng quan hệ thống năm 2021 báo cáo rằng tỷ lệ LOMS trong tổng số người bệnh MS khoảng 5% và tỷ lệ VLOMS dao động từ 0,6 đến 3,6%¹.

MS khởi muộn và rất muộn có những biểu hiện lâm sàng không đặc hiệu so với độ tuổi trẻ điển hình, và nhiều chẩn đoán cần phân biệt làm cho việc chẩn đoán trở nên khó khăn hơn. Ngoài ra, có ít chứng cứ về điều trị thuốc điều hòa miễn dịch ở nhóm đối tượng này gây khó khăn cho việc chọn lựa thuốc điều trị ngăn ngừa tái phát hoặc tiến triển. So với MS khởi phát ở độ tuổi trưởng thành, MS khởi phát muộn và rất muộn có tiên lượng xấu hơn, đòi hỏi phải bắt đầu điều trị sớm cũng như theo dõi diễn tiến của bệnh để có những quyết định điều trị thích hợp. Ca lâm sàng sau đây của chúng tôi mô tả những thách thức trong việc chẩn đoán cũng như điều trị người bệnh MS khởi phát rất muộn.

II. CA LÂM SÀNG

Người bệnh nữ, 65 tuổi, làm nội trợ, chưa ghi nhận tiền sử bệnh lý trước đây.

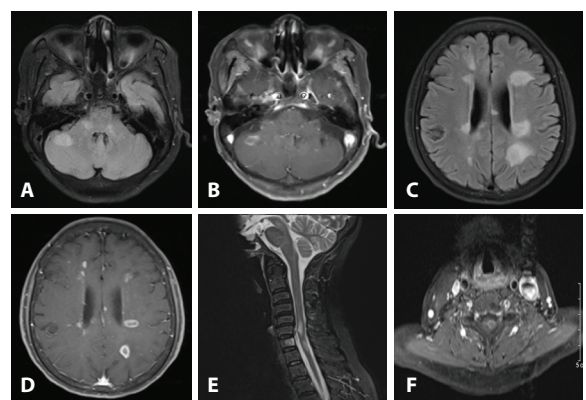
Cách nhập viện 2 tháng, người bệnh xuất hiện triệu chứng tê nửa mặt bên trái, không đi khám và xử trí gì. Sau đó khoảng 1 tháng, người bệnh xuất hiện thêm triệu chứng tê tay chân trái nên đi khám tại một bệnh viện A, được chụp MRI sọ não ghi nhận có tổn thương não đa ổ. Người bệnh được thực hiện các cận lâm sàng tầm soát ký sinh

trùng và khối u, kết quả đều âm tính. Trong quá trình bệnh, không ghi nhận các triệu chứng khác như sốt, giảm thị lực hay sụt cân. Người bệnh sau đó đến khám và nhập viện tại khoa Nội thần kinh Bệnh viện Quân Y 175 vào tháng 7/2023.

Khám lâm sàng tại thời điểm nhập viện ghi nhận:

- Người bệnh tỉnh, tiếp xúc tốt
- Đánh giá chức năng nhận thức: MMSE 26 điểm.
- Đồng tử 2 bên 2,5mm, phản xạ ánh sáng (+)
- Gáy mềm
- Nystagmus (-),
- Không liệt vận nhãn.
- Hội chứng tiểu não âm tính
- Nếp má mũi đều 2 bên
- Sức cơ tứ chi 5/5
- Triệu chứng cảm giác: tê nửa người trái
- Phản xạ gân cơ 3+ tứ chi
- Hoffman 2 bên âm tính, Babinski 2 bên âm tính

Người bệnh được khảo sát lại MRI sọ não và tủy cổ có tiêm thuốc cản từ ghi nhận nhiều tổn thương dạng mảng rải rác trên lều, dưới lều và tủy cổ, kích thước từ 5 – 20mm, tập trung chủ yếu ở quanh hệ thống não thất, nhiều lứa tuổi, có tổn thương không bắt thuốc và tổn thương bắt thuốc dạng vòng nhẫn (Hình 1).

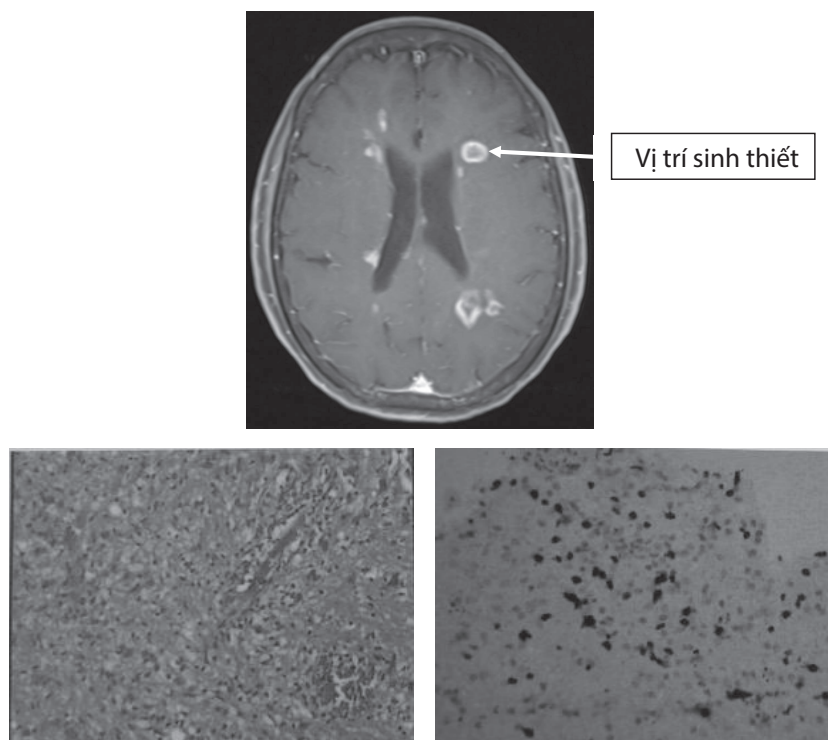


Hình 1. MRI sọ não ghi nhận các tổn thương rải rác có bắt thuốc dạng vòng nhẫn dưới lều (A và B) và trên lều (C và D). MRI tủy cổ cũng ghi nhận tổn thương bắt thuốc (E và F)

Dịch não tủy được khảo sát, kết quả ghi nhận được số lượng bạch cầu là $15/\text{mm}^3$, protein 24g/dl, glucose dịch não tủy/máu > 0.5 , soi vi nấm âm tính.

Các xét nghiệm tự miễn: ANA, anti – dsDNA âm tính.

Các biomarker về bệnh lý hủy myelin: Oligoclonal bands và anti – AQP4 âm tính. Kết quả này làm chúng tôi ngờ vực về chẩn đoán xơ cứng rải rác mặc dù hình ảnh MRI sọ não rất gợi ý. Từ đó, kế hoạch sinh thiết não được đề ra cho người bệnh.



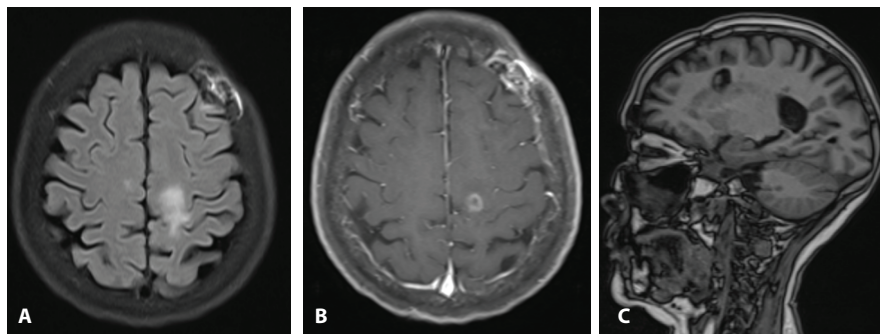
Hình 2. Kết quả sinh thiết và nhuộm hóa mô miễn dịch kết luận rằng tổn thương não tại vị trí sinh thiết là mô viêm mạn

Từ lâm sàng và kết quả lâm sàng trên, chúng tôi thiết lập chẩn đoán xơ cứng rải rác cho người bệnh dựa trên tiêu chuẩn McDonald năm 2017 (thỏa tiêu chí khuếch tán theo không gian và thời gian trên lâm sàng và MRI). Corticoid liều cao (1g/ngày) x 5 ngày được chỉ định điều trị cho người bệnh, sau đó người bệnh được xuất viện và chúng tôi quyết định chưa sử dụng thuốc dự phòng cho người bệnh do triệu chứng nhẹ (EDSS = 1) và chẩn đoán xơ cứng rải rác trên người bệnh lớn tuổi như thế này vẫn còn nhiều

ngghi ngờ. Quá trình theo dõi sau đó có thấy triệu chứng cảm giác nửa người trái có cải thiện dần, MRI sọ não được lặp sau 3 tháng ghi nhận các tổn thương bắt thuốc giảm dần, không có thêm các tổn thương mới. Tuy nhiên, tại thời điểm 6 tháng sau, người nhà quan sát thấy người bệnh có biểu hiện quên nhiều, thực hiện các sinh hoạt hàng ngày cũng chậm chạp hơn nên đưa người bệnh tái khám lại. Chúng tôi tiến hành đánh giá chức năng nhận thức cho người bệnh và kết quả được mô tả trong bảng sau:

STT	Lĩnh vực nhận thức	Bộ câu hỏi đánh giá	Điểm bình thường	Điểm của người bệnh
1	Sàng lọc sa sút trí tuệ chung	Test đánh giá trạng thái tâm thần kinh tối thiểu	≥ 25/30	21
2	Nhớ từ	Nhớ danh sách từ Nhớ lại ngay	≥ 12/30	16
3	Tốc độ vận động thị giác	Trial making test A (TMT – A)	≤ 180 giây	180
		Trial making test B (TMT – B)	≤ 300 giây	Chưa hoàn thành
4	Nhớ từ	Nhớ lại có tri hoãn	≥ 4/10	5
		Nhận biết có tri hoãn	≥ 6/10	10
5	Sự chú ý	Đọc xuôi dãy số	≥ 6/12	2
		Đọc ngược dãy số	≥ 4/12	2
6	Ngôn ngữ	Nói lưu loát từ về con vật	≥ 9	11
7	Xây dựng hình ảnh qua thị giác	Trắc nghiệm vẽ đồng hồ	Từ 1 đến 2	2

Từ kết quả trên cho thấy người bệnh có suy giảm chủ yếu về sự tập trung chú ý và chức năng điều hành. Chúng tôi chụp lại phim MRI sọ não cho người bệnh và tổn thương mới được phát hiện.



Hình 3. Hình ảnh MRI sọ não ghi nhận tổn thương mới vùng đỉnh trái, có bắt thuốc cản từ dạng vòng hở (hình A và B). Ngoài ra, hình ảnh teo não ưu thế vùng trán cũng được ghi nhận so với MRI ban đầu (hình C).

Đứng trước nguy cơ tiến triển của bệnh và sự suy giảm về chức năng nhận thức, chúng tôi quyết định phải điều trị dự phòng cho người bệnh. Rituximab là thuốc được lựa chọn, với liều khởi đầu là 1000mg vào ngày thứ nhất và ngày thứ 15, sau đó duy trì 1000mg mỗi 6 tháng. Người bệnh được sàng lọc các nguy cơ về nhiễm trùng, viêm gan, suy giảm miễn dịch kỹ càng trước điều trị. Đến hiện tại, chúng tôi chưa ghi

nhận tác dụng phụ trên người bệnh sau sử dụng Rituximab liều khởi đầu.

III. BÀN LUẬN

Ca lâm sàng trên khởi phát bệnh sau 60 tuổi, được xếp vào MS khởi phát rất muộn (very late onset MS - VLOMS). Các báo cáo gần đây cho thấy, độ tuổi mắc MS có xu hướng tăng lên. Một nghiên cứu trên 1312 người bệnh MS ở

Italy cho thấy độ tuổi trung bình chẩn đoán MS tương đối cao, khoảng 39 tuổi với 18% người bệnh MS trên 65 tuổi². Một nghiên cứu khác ở Australia với thời gian theo dõi kéo dài 35 năm cũng cho thấy sự tăng có ý nghĩa về độ tuổi khởi phát theo thời gian³. Có nhiều lý giải cho xu hướng này, trong đó sự tăng tuổi thọ là nguyên nhân chính, kèm theo sự cải thiện về tiêu chuẩn chẩn đoán và các phương pháp điều trị cho người bệnh xơ cứng rải rác.

Chẩn đoán và điều trị người bệnh MS khởi phát muộn (> 50 tuổi) và rất muộn (> 60 tuổi) là một thách thức lớn đối với các bác sĩ thần kinh vì biểu hiện lâm sàng và hình ảnh học không điển hình, có ít chứng cứ cho việc sử dụng các thuốc điều hòa miễn dịch cho đối tượng này. Như trên người bệnh này, biểu hiện lâm sàng khá nghèo nàn, khởi phát chỉ với triệu chứng cảm giác ở nửa người trái, sau đó không có các đợt cấp được ghi nhận, tuy nhiên tổn thương não lại xuất hiện nhiều lứa tuổi, và tiến triển âm thầm dẫn đến sự suy giảm nhận thức của người bệnh hiện tại. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng MS khởi phát muộn thường gặp thể tiến triển nguyên phát (primary progressive multiple sclerosis -PPMS) hơn so với MS khởi phát ở độ tuổi trưởng thành^{4,5}. Nguyên nhân chính dẫn đến sự khác biệt này chính là sự lão hóa⁶. Sự lão hóa thường đi kèm với sự suy giảm về chức năng của các tế bào miễn dịch cũng như chức năng của tế bào thần kinh dẫn đến sự suy giảm đáp ứng viêm và chức năng tái tổ hợp. Điều đó giải thích cho việc xơ cứng rải rác khởi phát rất muộn không có khả năng tạo ra các đợt tái phát thuyên giảm điển hình trên lâm sàng. Ngoài ra, chúng ta biết rằng sau 30 – 40 tuổi, tốc độ mất tế bào thần kinh sẽ tăng dần theo tuổi và một khi dự trữ thần kinh cạn kiệt sẽ góp phần gây ra những khiếm khuyết thần kinh tiến triển từ từ.

Về đặc điểm hình ảnh học ở người bệnh MS

khởi phát muộn, một báo cáo tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp cho thấy tổn thương liên quan đến vùng trên lều và tổn thương tủy sống là thường gặp nhất (82,7% và 64%)⁷. Hơn nữa, teo não cũng là một dấu khá thường gặp ở người bệnh MS khởi phát muộn. Các đặc điểm trên đều phù hợp với trường hợp ca bệnh này của chúng tôi.

Vào cuối tháng 3 năm 2019, có thêm 2 thuốc điều trị thay đổi bệnh được FDA phê duyệt để điều trị MS tái phát thuyên giảm và MS thể tiến triển hoặc đang hoạt động. Trong các thuốc được FDA chấp thuận trước đây, chỉ có một thuốc được sử dụng cho MS thể tiến triển nguyên phát (Ocrelizumab) và một thuốc cho MS thể tiến triển thứ phát (Mitoxantrone). Vì vậy, rất ít thuốc điều trị thay đổi bệnh dành cho MS thể tiến triển, thể thường gặp ở người bệnh MS khởi phát muộn. Ngoài ra, hầu hết thử các nghiệm lâm sàng về thuốc điều trị MS đều loại trừ những người bệnh lớn tuổi, do đó chúng ta thiếu dữ liệu về sự an toàn và hiệu quả của các phương pháp điều trị này ở người trên 60 tuổi. Khi phân tích dưới nhóm, người ta thấy rằng Fingolimod không hiệu quả so với giả dược trong việc giảm tỷ lệ tái phát hàng năm ở người bệnh trên 40 tuổi. Natalizumab khi sử dụng cho người bệnh MS thể tiến triển thứ phát không giảm được mục tiêu chính là giảm điểm EDSS⁸. Độ tuổi giới hạn trên trong nghiên cứu Ocrelizumab ở người bệnh MS thể tiến triển nguyên phát là 55⁹. Cladribine là một thuốc uống đã được phê duyệt bởi FDA để điều trị RRMS. Trong các phân tích post hoc về dữ liệu thử nghiệm, Cladribine cũng có hiệu quả tương đương ở những người bệnh trẻ tuổi và lớn tuổi, được định nghĩa là dưới và trên 45 tuổi trong nghiên cứu CLARITY¹⁰, dưới và trên 50 tuổi trong các nghiên cứu khác. Tại Việt Nam, các thuốc điều trị thay đổi cơ chế bệnh sinh

MS hầu như không có sẵn, Cladribine là thuốc đầu tiên có mặt trên thị trường Việt Nam vào đầu năm 2024. Tuy nhiên, chi phí điều trị là một trở ngại lớn cho người bệnh MS tiếp cận với thuốc. Rituximab là thuốc không được phê duyệt chính thức để điều trị MS, tuy nhiên việc sử dụng dưới dạng “off-label” được chấp nhận rộng rãi ở các quốc gia có thu nhập trung bình và thấp¹¹. Và Rituximab được chỉ định cho cả người bệnh MS thể tái phát và tiến triển. Ngoài ra, dữ liệu về việc sử dụng Rituximab trên người bệnh lớn tuổi cũng đã có mặc dù đến từ các kinh nghiệm điều trị các bệnh lý ung thư và tự miễn khác. Do đó, chúng tôi đã quyết định sử dụng Rituximab cho người bệnh này với liều duy trì là 1000mg mỗi 6 tháng.

IV. KẾT LUẬN

Qua ca lâm sàng trên, chúng tôi nhận thấy chẩn đoán và điều trị xơ cứng rải rác khởi phát muộn và rất muộn là một thách thức lâm sàng. Tuổi khởi phát xơ cứng rải rác ngày càng tăng, triệu chứng lâm sàng không điển hình, điều trị nền bằng các liệu pháp thay đổi cơ chế bệnh sinh là cần thiết nhưng ít dữ liệu trên đối tượng người lớn tuổi. Tuy nhiên, Thuốc điều biến miễn dịch vẫn được chứng minh có hiệu quả trong dự phòng tái phát và tiến triển bệnh kể cả ở người bệnh xơ cứng rải rác khởi phát rất muộn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Naseri, A., et al., *Clinical Features of Late-Onset Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-analysis*. Mult Scler Relat Disord, 2021. **50**: p. 102816.
- Solaro, C., et al., *The changing face of multiple sclerosis: Prevalence and incidence in an aging population*. Mult Scler, 2015. **21**(10): p. 1244-50.
- Barnett, M.H., et al., *Progressive increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: a 35-year study*. J Neurol Sci, 2003. **213**(1-2): p. 1-6.
- Lotti, C.B.C., et al., *Late onset multiple sclerosis: concerns in aging patients*. Arq Neuropsiquiatr, 2017. **75**(7): p. 451-456.
- Buscarinu, M.C., et al., *Late-Onset MS: Disease Course and Safety-Efficacy of DMTs*. Frontiers in Neurology, 2022. **13**.
- Musella, A., et al., *Interplay Between Age and Neuroinflammation in Multiple Sclerosis: Effects on Motor and Cognitive Functions*. Frontiers in Aging Neuroscience, 2018. **10**.
- Nasiri, E., et al., *Radiological features of late-onset multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis*. Journal of Neuroradiology, 2023. **50**(6): p. 571-580.
- Kapoor, R., et al., *Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension*. Lancet Neurol, 2018. **17**(5): p. 405-415.
- Montalban, X., et al., *Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2016. **376**(3): p. 209-220.
- Giovannoni, G., et al., *A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2010. **362**(5): p. 416-426.
- Filippini, G., et al., *Rituximab for people with multiple sclerosis*. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Feb 16;2021(2):CD013874. doi: 10.1002/14651858.CD013874. eCollection 2021.