

Tổn thương thân não cấp tính trong rối loạn phổ viêm tủy thị thần kinh: Báo cáo chùm trường hợp lâm sàng và điểm y văn

Acute brainstem lesions in neuromyelitis optica spectrum disorder: A serial case report and literature review

Nguyễn Hồng Quân, Đặng Xuân Khánh,
Trần Thị Thúy Hằng, Nguyễn Thị Mơ

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Rối loạn phổ viêm tủy thị thần kinh là một bệnh lý viêm miễn dịch qua trung gian kháng thể của hệ thần kinh trung ương, thường gây ra các tổn thương nghiêm trọng cho bệnh nhân, dẫn đến mất chức năng. Bên cạnh các hội chứng kinh điển là viêm tủy cấp và viêm thần kinh thị giác, với sự phát hiện ra kháng thể đặc hiệu kháng thụ thể aquaporin-4, bệnh cảnh lâm sàng của bệnh phổ viêm tủy thị thần kinh ngày càng được mở rộng, trong đó các triệu chứng đa dạng của tổn thương thân não. Ở Việt Nam cho đến nay vẫn chưa có các nghiên cứu đề cập đến tổn thương thân não trong bệnh lý phổ viêm tủy thị thần kinh. Chúng tôi xin trình bày loạt 3 trường hợp lâm sàng với tổn thương thân não trong rối loạn phổ viêm tủy thị thần kinh được chẩn đoán và điều trị tại Khoa Nội thần kinh-Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Từ khóa: Rối loạn phổ viêm tủy thị thần kinh, tổn thương thân não.

Summary

Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) is a severe, antibody-mediated central nervous system inflammatory demyelinating disorder, characterized by acute myelitis and optic neuritis. A major advance was the discovery of the highly specific antibodies target the water channel aquaporin-4 (AQP4-immunoglobulin G, AQP4-IgG) in serum of the patients clinically diagnosed NMO. The specificity of AQP4-IgG further broadened the clinical spectrum of NMO, with the identification of seropositive patients with atypical presentations, included the symptoms reflect brainstem lesions. In Vietnam until now, there hadn't been any report mentioning brainstem lesions in NMOSD. We presented a 3-case serie of the patients with brainstem lesions diagnosed with NMOSD treated at the Neurology Department, 108 Military Central Hospital.

Keywords: Neuromyelitis optica spectrum disorder, brainstem lesion.

1. Đặt vấn đề

Rối loạn phổ viêm tủy thị thần kinh là một bệnh lý viêm miễn dịch qua trung gian kháng thể

Ngày nhận bài: 6/10/2022, *ngày chấp nhận đăng:* 27/10/2022

Người phản hồi: Nguyễn Hồng Quân

Email: drquana21bv108@gmail.com - Bệnh viện TWQĐ 108

của hệ thần kinh trung ương hiếm gặp. Bệnh được mô tả lần đầu bởi Eugene Devic và Fernand Gault với đặc trưng là viêm tủy và viêm dây thần kinh thị giác nên còn gọi là bệnh viêm tủy thị thần kinh (Neuromyelitis optica: NMO). Năm 2004, Lennon và cộng sự tại Mayo Clinic đã có một khám phá mang tính bước ngoặt, khi các ông nhận thấy đa số các bệnh nhân NMO có

kháng thể tự miễn kháng aquaporin-4 (aquaporin-4 immunoglobulin G, AQP4-IgG) trong huyết thanh [4]. Đây là cơ sở để các bộ tiêu chí chẩn đoán năm 2006 và 2015 ra đời. Cũng trên cơ sở đó thuật ngữ rối loạn phổ viêm tủy thị thần kinh (neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD) được hình thành với bệnh cảnh lâm sàng phong phú hơn rất nhiều so với tiêu chí cổ điển là viêm tủy và viêm thị thần kinh.

Hội chứng sán não thất IV và tổn thương thân não là những bệnh cảnh lâm sàng không thường gặp trong NMOSD tuy nhiên dễ chẩn đoán nhầm với các bệnh lý khác như bệnh lý đường tiêu hóa, bệnh lý khác của não và thậm chí là bệnh lý thần kinh ngoại vi. Tổn thương thân não cấp tính cũng là bệnh cảnh có nguy cơ tử vong cao nhất trong NMOSD.

Tại Việt Nam các báo cáo về NMOSD rất ít, theo hiểu biết của chúng tôi chưa có báo cáo nào về tổn thương thân não do NMOSD. Vì vậy, chúng tôi mô tả bệnh cảnh lâm sàng 3 trường hợp lâm sàng với bệnh cảnh tổn thương thân não do NMOSD được điều trị thành công tại Khoa Nội Thần kinh - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

2. Trường hợp lâm sàng

2.1. Trường hợp lâm sàng thứ nhất

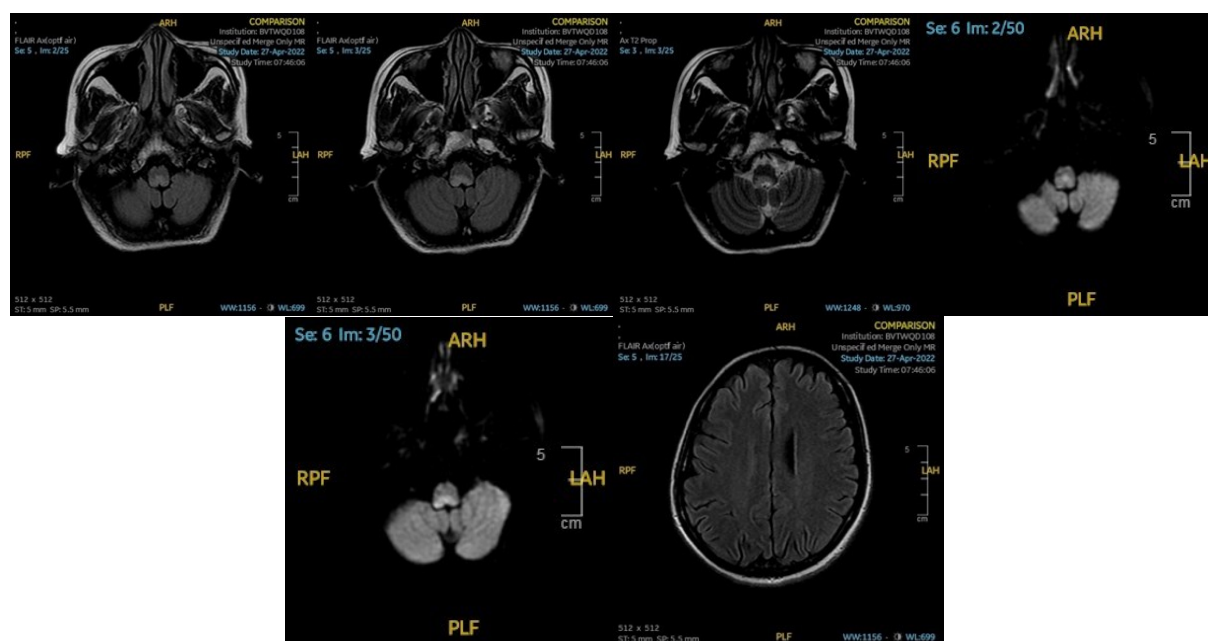
Bệnh nhân nữ, 57 tuổi, tiền sử bưôu giáp đã phẫu thuật. Trước nhập viện 1 tháng bệnh nhân có biểu hiện nôn, buồn nôn kéo dài. 1 tuần trước vào viện bệnh nhân nuốt khó, nói khó, nói không tròn tiếng, kèm theo nhìn đôi. Bệnh nhân nhập viện trong tình trạng tỉnh, liệt dây IX, X, XII trái, rung giật nhãn cầu ngang thay đổi theo hướng nhìn, sức cơ tứ chi 5/5, phản xạ gân xương nhạy đều, không có dấu hiệu tháp, không có hội chứng tiểu não.

Xét nghiệm: Dịch não tủy: 220 bạch cầu/mm³, lymphocyte 96%, glucose 5,7mmol/l, protein 0,41g/L, phản ứng pandy âm tính, PCR EBV, HSV, CMV, VZV, HHV âm tính, PCR lao: Âm tính.

Xét nghiệm kháng thể kháng AQP4 dương tính.

Các xét nghiệm sinh hóa, huyết học, hormon tuyến giáp, kháng thể kháng nhân trong giới hạn bình thường.

Trên cộng hưởng từ não - mạch máu não: Tổn thương phía sau hành não và cầu não hai bên, tăng tín hiệu trên T2, FLAIR, hạn chế khuếch tán trên DWI; các ổ rải rác trong chất trắng nhu mô não vùng trán hai bán cầu, tập trung chủ yếu sát vỏ não, kích thước < 10mm, tăng tín hiệu trên FLAIR.



Hình 1. Tổn thương thân não và bán cầu trên CHT của bệnh nhân thứ nhất

Diễn tiến điều trị: Bệnh tiến triển nhanh, liệt tứ chi sức cơ 2-3/5, rối loạn nuốt, suy hô hấp. Bệnh nhân được xử trí thông khí nhân tạo, bolus corticoid và thay huyết tương.

Sau 2 tháng điều trị bệnh nhân tự đi lại, rút được mớ khí quản. Điều trị dự phòng bằng rituximab.

2.2. Trường hợp lâm sàng thứ hai

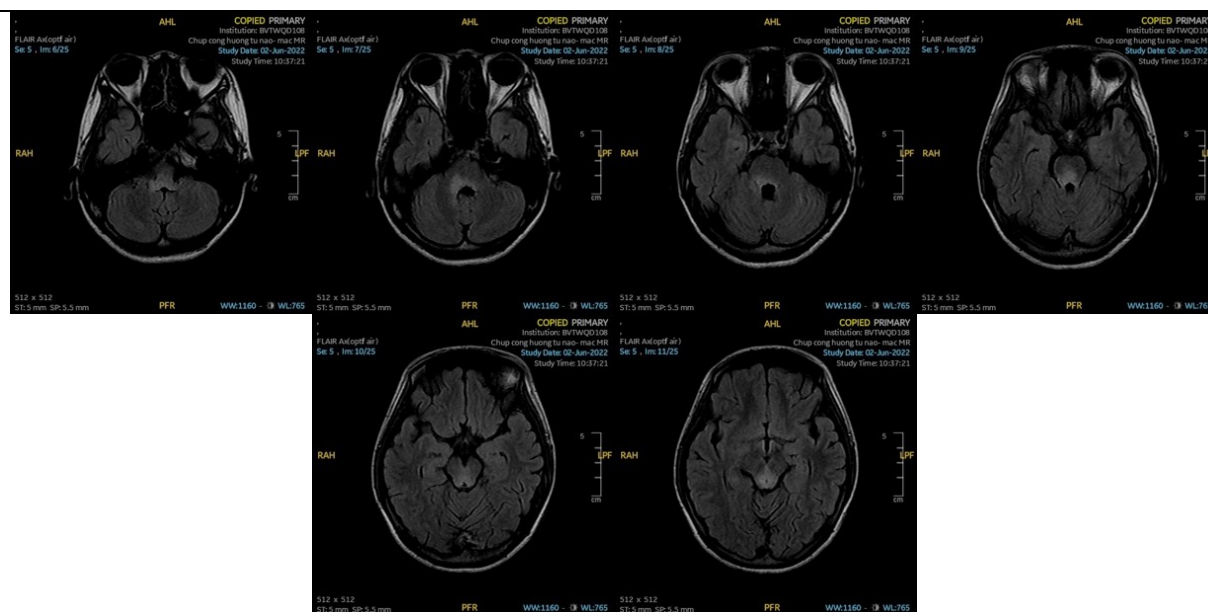
Bệnh nhân nữ, 18 tuổi, tiền sử khoẻ mạnh. Trước vào viện 6 tháng, sau khi tiêm vaccine COVID-19, sau 1 tuần, xuất hiện nôn kéo dài trong 3 tháng điều trị theo hướng các bệnh tiêu hóa không đỡ. Trước nhập viện 4 tháng xuất hiện méo miệng, mắt phải nhắm không kín, sau 1 tuần xuất hiện thêm tình trạng nhìn đôi, không vận động nhãn cầu sang hai bên được. Được điều trị tuyến trước theo hướng hội chứng Guillain-Barre, bệnh đỡ một phần.

Trước vào viện 1,5 tháng bệnh nhân mắc COVID-19, sau 1 tuần xuất hiện méo miệng, nhìn mờ 2 mắt, tiến triển sụp mí mắt hai bên, nghe kém. Bệnh nhân vào viện trong tình trạng ý thức tỉnh, liệt dây III hai bên, có hội chứng tiểu não: Sức cơ tứ chi 5/5, điếc dẫn truyền tai phải (Nghiệm pháp Rinne dương tính, Weber tai phải nghe rõ).

Xét nghiệm: Dịch não tủy: Có 40 bạch cầu/mm³, lympho chiếm 90%, protein 0,61g/L, phản ứng pandy: Dương tính, glucose 3,3mmol/L, PCR EBV, HSV, CMV, VZV, HHV: Âm tính, quantiferon máu: Âm tính.

Xét nghiệm Anti-Aquaporin 4: dương tính.

Trên CHT sọ não: nhu mô vùng cầu não sau và cuống tiểu não giữa bên phải tăng tín hiệu trên T2 và FLAIR, hạn chế khuếch tán trên diffusion. Hóc mắt và dây thần kinh thị giác 2 bên không có bất thường.



Hình 2. Tổn thương thân não, hình ảnh dây thần kinh thị giác của bệnh nhân thứ 2.

Bệnh nhân được bolus corticoid, sau đó duy trì liều cao methylprednisolon 1mg/kg/ngày, dự phòng tái phát bằng truyền kháng thể đơn dòng rituximab, ra viện sau 20 ngày điều trị trong tình trạng liệt III hai bên cải thiện hơn, không liệt vận động tứ chi. Sau 2 tuần tái khám hết hoàn toàn các thiếu sót thần kinh, được tiếp tục điều trị dự phòng bằng rituximab.

2.3. Trường hợp lâm sàng thứ ba

Bệnh nhân nữ, 42 tuổi. Tiền sử khỏe mạnh. Cách vào viện 4 tháng bệnh nhân xuất hiện yếu 2 chân, sau đó mờ 2 mắt, đã khám và điều trị tại bệnh viện tuyến trước, ra viện hồi phục vận động tốt, còn nhìn mờ, bệnh nhân tự đi lại được. 2 tuần trước nhập viện nôn kéo dài, điều trị tuyến trước không đỡ. Trước vào viện 2 ngày bệnh

nhân có biểu hiện yếu 2 chân, tê bì từ ngang vú trở xuống, bí tiểu, hai mắt nhìn mờ tăng thêm. Bệnh nhân vào viện trong tình trạng: Ý thức tỉnh, thị lực 2 mắt bóng bàn tay, liệt 2 chi dưới kiểu trung ương, sức cơ 0/5, tăng phản xạ gân xương, Babinski dương tính. Không tổn thương các dây sọ khác.

Cộng hưởng từ: Tổn thương cầu não bên phải kích thước 2,7mm, tăng tín hiệu trên T2, giảm tín hiệu trên FLAIR; tổn thương từ hành não và tủy cổ từ C4 đến C7 trên toàn bộ chu vi tủy, tăng tín hiệu trên T2; tổn thương tủy ngực trên toàn bộ chu vi tủy, tăng tín hiệu trên T2 và STIR từ ngang mức đốt sống ngực 1 đến ngực 11. Không thấy tổn thương dây thần kinh thị giác 2 bên trên CHT.



Hình 3. Tổn thương thân não, tủy cổ, tủy ngực trên CHT của bệnh nhân thứ 3

Xét nghiệm dịch não tủy: 20 bạch cầu/mm³, trung lympho 80%, protein 1,29g/L, phản ứng pandy: Dương tính, glucose 1,25mmol/L.

Kháng thể kháng AQP4: dương tính. Kháng thể kháng nhân: Dương tính, kháng thể kháng chuỗi kép: âm tính

Bệnh nhân được điều trị bolus corticoid và thay huyết tương. Sau 1 tháng điều trị, bệnh nhân ra viện trong tình trạng tỉnh, thị lực 2 mắt cải thiện tốt, sức cơ chi dưới 3/5.

3. Bàn luận

Trong phổ bệnh viêm tủy thị thần kinh, bên cạnh các tổn thương đặc trưng của tủy và thần kinh thị giác, các tổn thương thân não được mô tả ngày càng nhiều, trong khi các tổn thương vùng bán cầu đại não hiếm gặp hơn [2]. Điều này có thể giúp phân biệt sơ bộ NMOSD và MS trên lâm sàng. Thêm vào đó, biểu hiện lâm sàng và mức độ nghiêm trọng của NMO được cho là có sự khác biệt trên các chủng tộc khác nhau. Nôn và nấc kém đáp ứng với các điều trị thông thường (Intractable Hiccup and nausea, IHN) được định nghĩa là các đợt nôn hoặc nấc kéo dài trên 48 giờ, gây ra bởi các tổn thương vào vùng hành não, nơi có trung khu hô hấp, nấc và nôn, nằm ở cạnh vùng lưng hành não (Vùng sàn não

thất IV, còn gọi là vùng postrema). Năm 2005, Misu và cộng sự tiến hành nghiên cứu hồi cứu trên 47 bệnh nhân NMO tái phát và 130 bệnh nhân xơ não tủy rải rác được chẩn đoán chắc chắn trên lâm sàng theo tiêu chuẩn Wingerchuk năm 1999 [8] từ 1988 tới 2003, cho thấy có 8/47 (17%) bệnh nhân NMO có 1 hoặc nhiều hơn các đợt IHN, trong khi không có bệnh nhân MS nào có biểu hiện này ($p < 0,0001$ với Fisher's exact test) [5]. 7/8 bệnh nhân này là nữ, tuổi mắc bệnh từ 11 tới 57. IHN có thể là triệu chứng khởi phát, thường đi trước hoặc cùng lúc khởi phát với viêm tủy và viêm thần kinh thị giác hoặc là biểu hiện đơn thuần của đợt tiến triển bệnh. Trên CHT trong đợt IHN có tổn thương tăng tín hiệu trên T2 ở hành não hoặc tủy cổ - hành não, với tổn thương xung quanh ống trung tâm tủy hoặc tại ống trung tâm và tổn thương vùng lưng hành não lan toả tới não thất IV. 6/8 bệnh nhân đáp ứng với methylprednisolone liều cao. Tổn thương này không gặp trong bất kỳ bệnh nhân MS nào. Năm 2008, Takahashi và cộng sự nghiên cứu trên 35 bệnh nhân NMO huyết thanh dương tính với AQP4-IgG, 15 bệnh nhân có các đợt IHN, với tỉ lệ 43% [7]. Các đợt biểu hiện IHN thường xảy ra sau một tình trạng nhiễm virus. Tiến hành định lượng kháng thể AQP4-IgG trong

huyết thanh của một bệnh nhân trong số này cho thấy có sự tăng nồng độ kháng thể ở mức nền từ 64 lần giới hạn trong giai đoạn lui bệnh lên tới 1024 lần sau một nhiễm trùng đường hô hấp trên, khi tình trạng nhiễm trùng đã cải thiện nhưng bệnh nhân còn nắc kéo dài.

AQP4 bộc lộ dày đặc ở các khu vực quanh não thất, được coi là các mục tiêu tấn công ưu tiên trong NMO. Năm 2011, Popescu và cộng sự tại Mayo Clinic quan sát sự biến đổi của nhu mô hành tủy vùng postrema dưới kính hiển vi điện tử, bằng các phương pháp nhuộm Hemotoxylin-eosin, Luxol, periodic acid-Schiff và hoá mô miễn dịch, cho thấy có sự mất hoặc giảm đáng kể hoạt tính miễn dịch của AQP4, với thâm nhiễm tế bào viêm quanh mạch và nhu mô, chủ yếu là tế bào lympho, cùng sự hoạt hoá tế bào thần kinh đệm, sự lắng đọng bổ thể trong các tế bào hình sao, khoảng quanh mạch. Trên hình ảnh đại thể, cho thấy có sự teo nhỏ nhu mô, dày thành mạch máu trong khi không thấy tổn thương thân neuron và sợi trục và bảo tồn myelin vùng mái thân não [6].

Một nghiên cứu đa trung tâm tại 6 quốc gia từ 3 châu lục (Pháp, Anh, Đức, Mỹ, Canada và Nhật Bản) trên 258 bệnh nhân được chẩn đoán NMO theo tiêu chuẩn Wingerchuk sửa đổi năm 2006 [9] cho thấy, 81 bệnh nhân (31,4%) có các triệu chứng của thân não [3]. Bên cạnh các biểu hiện thường gặp nhất đã được nhắc đến trong hội chứng sàn não thất IV là nôn (33,1%) và nắc (22,3%), các triệu chứng phổ biến khác thường gặp là rối loạn chức năng vận nhãn (19,8%), ngứa (12,4%), giảm thính lực (2,5%), liệt mặt (2,5%), chóng mặt hoặc thất điều tiền đình (1,7%), đau dây V (2,5%) và các triệu chứng khác của tổn thương thần kinh sọ (3,3%; bao gồm nói khó, nuốt khó, liệt dây XII và IX). Các triệu chứng này là biểu hiện đầu tiên của bệnh trong 54,3% các bệnh nhân, trong khi ở các bệnh nhân còn lại, thời gian từ khi khởi phát triệu chứng đầu tiên tới khi có các triệu chứng về thân não trung bình là 15 tháng. Tỷ lệ mắc cao hơn ở các chủng tộc không phải người da trắng (non-Caucasian), (36,6% so với 26%, với $p < 0,05$), tỷ lệ gặp ở các bệnh nhân huyết thanh dương tính với AQP4-IgG cao hơn nhóm huyết thanh âm tính

(32,7% so với 26%), tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê. Một nghiên cứu khác trên 307 bệnh nhân được chẩn đoán NMO theo tiêu chuẩn của Wingerchuk năm 2006, có 48 bệnh nhân khởi phát bệnh với biểu hiện lâm sàng tổn thương thân não cấp tính đơn thuần (bao gồm cả hội chứng sàn não thất IV), và 39 bệnh nhân trong số này có tổn thương tương ứng trên CHT [1]. Trong số 31 bệnh nhân được đưa vào phân tích, với 2 nhóm huyết thanh dương tính với AQP4-IgG ($n = 14$) và âm tính ($n = 17$), các triệu chứng thường gặp bao gồm nhìn đôi (45,1%), nuốt khó, nói khó (38,7%), chóng mặt (35,4%), liệt mặt (22,5%), thất điều (22,5%) và liệt tứ chi (9,68%), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm; trong khi đó hội chứng sàn não thất IV thường gặp hơn ở nhóm bệnh nhân huyết thanh dương tính (71,4%) so với nhóm huyết thanh âm tính (17,6%), và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Cả 3 ca lâm sàng được mô tả ở trên đều có các biểu hiện lâm sàng của hội chứng sàn não thất IV và hội chứng thân não cấp, được thể hiện bằng các đợt buồn nôn, nôn không cầm, dai dẳng, không đáp ứng với các điều trị thông thường, kéo dài từ một tuần cho đến vài tháng, có xu hướng tự cải thiện dần. 2 trong số 3 bệnh nhân này, triệu chứng nôn dai dẳng xuất hiện trước các tổn thương khác của bệnh như liệt tứ chi, nuốt khó, liệt vận nhãn, hội chứng tiểu não. Bệnh nhân được mô tả trong ca lâm sàng thứ nhất có tổn thương vùng sau của hành não trên phim cộng hưởng từ trong đợt bệnh phù hợp với biểu hiện lâm sàng, trong khi bệnh nhân ở ca lâm sàng thứ ba có tổn thương hành não trên phim nhưng biểu hiện lâm sàng lại thể hiện chủ yếu tình trạng viêm thần kinh thị giác và viêm tủy cấp, trong khi các triệu chứng về thân não mờ nhạt. Các bệnh nhân này đều có đáp ứng tốt với điều trị ức chế miễn dịch, với hai trong 3 bệnh nhân được sử dụng cả 2 liệu pháp corticoid và thay huyết tương, trong khi 1 bệnh nhân còn lại chỉ sử dụng đơn thuần liệu pháp corticoid. Cả 3 bệnh nhân của chúng tôi đều được điều trị dự phòng đợt tái phát bằng kháng thể đơn dòng rituximab.

4. Kết luận

Hội chứng sán não thất IV và hội chứng thân não cấp là các biểu hiện ít gặp trong rối loạn phổ viêm tủy thị thần kinh, tuy nhiên đây lại có thể là các triệu chứng khởi đầu, dễ bị bỏ sót trong quá trình thực hành lâm sàng, có nguy cơ diễn biến nặng, đe dọa tính mạng, với tỉ lệ tàn phế cao.

Việc định hướng đúng trên lâm sàng, cùng với các thăm khám cận lâm sàng phù hợp giúp kịp thời chẩn đoán và can thiệp cho các bệnh nhân sẽ giúp hạn chế các di chứng thần kinh dai dẳng, cải thiện chất lượng cuộc sống cho các bệnh nhân mắc rối loạn phổ viêm tủy thị thần kinh.

Tài liệu tham khảo

1. Cheng C et al (2016) *The role of anti-aquaporin 4 antibody in the conversion of acute brainstem syndrome to neuromyelitis optica*. BMC Neurol 16(1): 203.
2. Jacob A et al (2013) *Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 84(8): 922-930.
3. Kremer L et al (2014) *Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: A multicenter study of 258 patients*. Mult Scler 20(7): 843-847.
4. Lennon VA et al (2005) *IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel*. J Exp Med 202(4): 473-477.
5. Misu T et al (2005) *Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica*. Neurology 65(9): 1479-1482.
6. Popescu BF et al (2011) *Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: Nausea, vomiting, and pathogenic implications*. Neurology 76(14): 1229-1237.
7. Takahashi T et al (2008) *Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: A herald of acute exacerbations*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 79(9): 1075-1078.
8. Wingerchuk DM et al (1999) *The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome)*. Neurology 53(5): 1107-1114.
9. Wingerchuk DM et al (2006) *Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica*. Neurology 66(10): 1485-1489.