

ĐÁNH GIÁ CHỨC NĂNG VẬN ĐỘNG CỦA BỆNH NHÂN TEO CƠ TỦY SỐNG

Nguyễn Thị Hằng, Vũ Chí Dũng và Nguyễn Ngọc Khánh[✉]

Bệnh viện Nhi Trung ương

Teo cơ tủy sống (spinal muscular atrophy - SMA) là bệnh lý thần kinh cơ di truyền lặn nhiễm sắc thể thường, đặc trưng bởi yếu và teo cơ toàn thân, tiến triển nặng dần tới tàn tật và tử vong. Để đánh giá chức năng vận động của bệnh nhân SMA, các thang điểm thường được sử dụng bao gồm: thang điểm Hammersmith Infant Neurological Exam Section 2 (HINE-2), thang điểm Hammersmith và thang điểm Revised Upper Limb Module (RULM). Nghiên cứu này sử dụng các thang điểm nêu trên để lượng giá chức năng vận động ở 121 bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định SMA tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 1/2021 tới tháng 8/2023. Kết quả: điểm số trung vị thang điểm HINE-2 thấp nhất ở nhóm bệnh nhân SMA I (3 điểm) và cao nhất ở nhóm SMA III (22,5 điểm); với thang điểm Hammersmith, điểm số trung vị của nhóm SMA II là 17 điểm, điểm trung vị nhóm SMA III là 41 điểm và không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi. Tương tự với thang điểm RULM, điểm số trung vị nhóm SMA II là 17 điểm và nhóm SMA III là 26 điểm, bất kể lứa tuổi. Kết luận: nhóm bệnh nhân SMA I có điểm số thang điểm vận động thấp nhất, nhóm bệnh nhân SMA II và SMA III có điểm số thang điểm vận động cao hơn. Điểm số các thang điểm cao hơn khi bệnh nhân đạt được khả năng vận động cao hơn.

Từ khóa: Teo cơ tủy sống, HINE-2, Hammersmith, RULM.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Teo cơ tủy sống là bệnh lý di truyền thần kinh cơ nghiêm trọng được mô tả lần đầu tiên vào năm 1890 bởi Werdnig và Hoffmann.^{1,2} Nguyên nhân gây bệnh do đột biến gen SMN trên nhánh dài nhiễm sắc thể số 5 (5q11.2-q13.3). Năm 1995, gen mã hóa protein sống còn của tế bào thần kinh vận động (SMN) được xác định và gen này bị đột biến là nguyên nhân gây SMA.³ SMA ảnh hưởng đến các cơ khắp cơ thể, thường điểm yếu ở chân nhiều hơn ở cánh tay. Bệnh nhân SMA có hoạt động trí tuệ bình thường và những bệnh nhân mắc bệnh SMA thường hoạt bát và hòa đồng.⁴ Bệnh teo cơ tủy sống được chẩn đoán xác định bằng phân tích

gen lần đầu tại Việt Nam từ năm 2003. Từ đó đến nay, chưa có nghiên cứu nào lượng hoá đánh giá chức năng vận động của bệnh nhân teo cơ tủy theo một thang điểm thống nhất tại Việt Nam. Bệnh viện Nhi Trung ương là nơi hiện đang quản lý cộng dồn từ năm 2005 tới nay trên 800 bệnh nhân và mỗi năm có 40 - 50 bệnh nhân mới. Bệnh viện Nhi Trung ương đã thống nhất chọn thang điểm HINE-2 đánh giá khả năng vận động cho bệnh nhân SMA I và thang điểm Hammersmith và RULM đánh giá vận động cho bệnh nhân SMA II, III (dựa trên khuyến cáo của Hội chăm sóc bệnh nhân SMA) để có cơ sở dữ liệu khoa học đánh giá về khả năng vận động lúc đến khám, tiến triển tự nhiên của bệnh cũng như tiến triển trong điều trị.^{5,6} Do đó, để có thể lượng giá được khả năng vận động của bệnh nhân SMA, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: Đánh giá chức năng vận động của bệnh nhân teo cơ tủy sống.

Tác giả liên hệ: Nguyễn Ngọc Khánh

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: khanhnn@nch.gov.vn

Ngày nhận: 23/07/2024

Ngày được chấp nhận: 30/07/2024

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tất cả bệnh nhi được chẩn đoán xác định bệnh thoái hóa cơ tủy tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 1/2021 đến tháng 8/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Có biểu hiện lâm sàng yếu cơ gốc chi tiến triển.

- Có đột biến đồng hợp tử mất đoạn hoặc một alen đột biến mất đoạn kết hợp với alen có dạng đột biến khác của gen *SMN1*.

- Trẻ được đánh giá chức năng vận động dựa trên các thang điểm HINE-2, Hammersmith và RULM.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bao gồm các trẻ SMA mà gia đình từ chối tham gia nghiên cứu hoặc không đầy đủ thông tin cần thiết.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu một loạt ca bệnh, nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Bệnh nhân được chẩn đoán lần đầu hoặc tái khám trong thời gian từ tháng 1/2021 đến tháng 8/2023.

Đánh giá chức năng vận động của bệnh nhân bằng các thang điểm HINE-2, Hammersmith, RULM bởi các bác sỹ tại Trung tâm Nội tiết, Chuyển hoá, Di truyền và Liệu pháp phân tử mà đã được tập huấn qua các lớp đào tạo của thử nghiệm lâm sàng quốc tế về bệnh teo cơ tủy.

Xử lý số liệu

Số liệu được quản lý, lưu trữ trên phần mềm SPSS 20.

Sử dụng kiểm định Mann-Whitney trên phần mềm SPSS 20.

Biến số, chỉ số nghiên cứu

Bảng 1. Các chỉ số, biến số nghiên cứu về chức năng vận động qua các thang điểm vận động

STT	Chỉ số/ Biến số	Định nghĩa	Phương pháp thu thập	Dụng cụ thu thập	Phân loại
1	Thang điểm HINE-2	Gồm 8 chỉ tiêu, điểm số mỗi chỉ tiêu từ 0 - 3 hoặc 0 - 4. Tổng điểm tối đa là 26. Áp dụng cho SMA type I.	Quan sát, đánh giá	-	Biến rời rạc
2	Thang điểm Hammersmith	Gồm 33 chỉ tiêu, điểm số mỗi chỉ tiêu từ 0 - 2. Tổng điểm tối đa là 66. Áp dụng cho SMA type II và III.	Quan sát, đánh giá	Tám thăm, ghế điều chỉnh được độ cao, cầu thang 4 bậc có tay vịn, thước, băng dính đen.	Biến rời rạc
3	Thang điểm RULM	Gồm 20 chỉ tiêu, điểm số mỗi chỉ tiêu từ 0 - 2 hoặc 0 - 1. Tổng điểm tối đa là 37. Dùng để đánh giá vận động chi trên.	Quan sát, đánh giá	Bàn điều chỉnh được độ cao, tấm đã được vẽ sẵn vòng tròn, bút chì, đồng xu bằng nhựa, cốc nhựa, các loại quả cân, quả tạ 500g, hộp ziploc, đèn, tờ giấy A4.	Biến rời rạc

3. Đạo đức nghiên cứu

Toàn bộ thông tin nghiên cứu được hồi cứu từ hồ sơ bệnh án, các thông tin được bảo mật.

III. KẾT QUẢ

1. Điểm số của các thang điểm vận động ở các bệnh nhi mắc các kiểu hình SMA

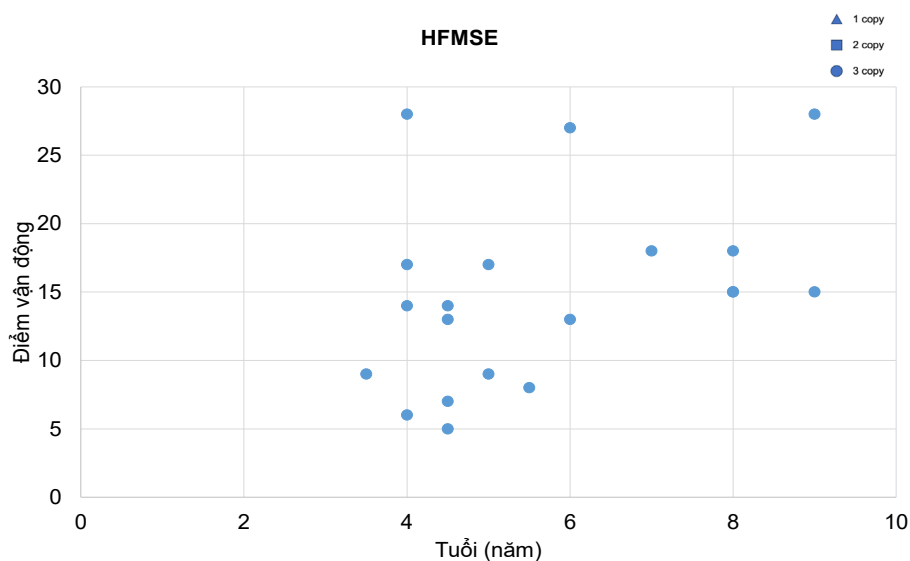
Bảng 2. Điểm số của các thang điểm vận động ở các kiểu hình SMA

Thang điểm		SMA I (n = 32)	SMA II (n = 65)	SMA III (n = 27)	p
Thang điểm HINE-2	Trung vị (Interquartile range - IQR)	3 (2,0 - 5,5)	14 (10,0 - 18,0)	22,5 (19,5 - 23,5)	0,04
Thang điểm Hammersmith	Trung vị (IQR)	-	17,0 (13,0 - 28,0)	41,0 (40,0 - 43,0)	< 0,01
Thang điểm RULM	Trung vị (IQR)	-	17,0 (11,0 - 22,5)	26,0 (25,0 - 28,0)	< 0,01

2. Thang điểm Hammersmith theo nhóm tuổi

Bảng 3. Điểm số của thang điểm Hammersmith theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	SMA II Trung vị (IQR)	SMA III (IQR) Trung vị (IQR)
2 - 4 tuổi	15,5 (9 - 31,5)	40,5 (39,5 - 42)
5 - 7 tuổi	15 (13 - 18)	40 (38 - 41,5)
8 - 10 tuổi	18 (15 - 28)	43 (41 - 44)
> 10 tuổi	24 (24 - 24)	42 (40 - 44)

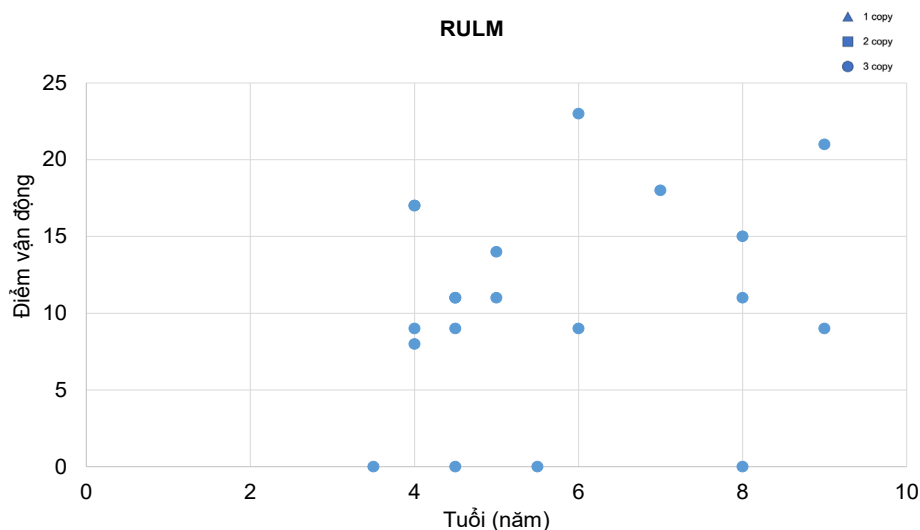


Biểu đồ 1. Điểm số thang điểm Hammersmith theo tuổi

3. Thang điểm RULM theo tuổi

Bảng 4. Điểm số của thang điểm RULM theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	SMA II	SMA III
	Trung vị (IQR)	Trung vị (IQR)
2 - 4 tuổi	15,5 (11 - 23)	26,5 (25,5 - 27,5)
5 - 7 tuổi	14,5 (10 - 20,5)	25,5 (23,5 - 26,5)
8 - 10 tuổi	18 (12 - 22)	28 (26 - 28)
> 10 tuổi	17 (17 - 17)	27,5 (25 - 30)



Biểu đồ 2. Điểm số thang điểm RULM theo tuổi

4. Các thang điểm vận động ở các mốc vận động quan trọng

Bảng 5. Điểm số của các thang điểm vận động ở các bệnh nhi SMA có các mốc vận động quan trọng

Mốc vận động	HINE-2	Hammersmith	RULM
	Trung vị (IQR)	Trung vị (IQR)	Trung vị (IQR)
Giữ được cổ	4,5 (4 - 6)	-	-
Ngồi được	8,5 (6 - 10)	5,5 (5 - 6)	8,5 (8 - 9)
Đứng được	14,5 (12 - 20)	17 (13 - 28)	17 (11 - 20)
Đi được	21 (17 - 23)	40 (36,5 - 41,5)	25,5 (23,5 - 27)

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chức năng vận động của nhóm SMA I có số điểm trung vị là 3 điểm (2 - 5,5) đối với thang điểm HINE-2,

nhóm SMA II có điểm trung vị là 14 điểm (10 - 18) và SMA III có điểm trung vị là 22,5 điểm (19,5 - 23,5). Thang điểm Hammersmith được

dùng để đánh giá sức mạnh chi trên, chi dưới và sức mạnh cơ thân. Thang điểm RULM đánh giá sức mạnh của chi trên cũng như khả năng vận động chính xác. Cả 2 thang điểm Hammersmith và RULM không áp dụng cho nhóm SMA I. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm số trung vị của thang điểm Hammersmith ở nhóm SMA II là 17 điểm (13,0 - 22,5), điểm trung vị nhóm SMA III là 41 điểm (40,0 - 43,0); đối với thang điểm RULM, điểm số trung vị nhóm SMA II là 17 điểm (11,0 - 22,5) và điểm trung vị của nhóm SMA III là 26,0 điểm (25,0 - 28,0). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương nghiên cứu của Marika Pane và cộng sự (2019) đánh giá hiệu quả của Nusinersen trên bệnh nhân SMA I, nghiên cứu trên 85 bệnh nhân SMA I độ tuổi từ 2 tháng đến 15 tuổi 11 tháng, kết quả nghiên cứu cho thấy điểm số trung bình thang điểm HINE-2 của các bệnh nhân thời điểm trước điều trị là 0,69 điểm (0 - 5).⁷ Một nghiên cứu khác của Lena S và cộng sự (2020) đánh giá hiệu quả của Nusinersen trên 21 bệnh nhân SMA II và 23 bệnh nhân SMA III, điểm số trung vị thang điểm Hammersmith thời điểm trước điều trị đối với nhóm SMA II là 19,4 điểm (2 - 33) và 48,6 điểm (27 - 64) đối với nhóm SMA III.⁸ Với điểm số thang điểm RULM, trong nghiên cứu của chúng tôi điểm trung vị nhóm SMA II là 17 điểm và SMA III là 26 điểm, kết quả này có khác biệt với nghiên cứu của tác giả Pera và cộng sự (2019).⁹ Trong nghiên cứu của tác giả Pera, điểm trung vị nhóm SMA II là 14,8 điểm, điểm trung vị nhóm SMA III là 27,4 và 34,2 (nhóm IIIa và IIIb). Sự khác biệt này có thể giải thích do tuổi bệnh nhân trong nghiên cứu tác giả Pera (2,7 - 49,7 tuổi) cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi.

Khi phân tích điểm Hammersmith theo tuổi (bảng 3) và điểm số RULM theo tuổi (bảng 4) ở cả hai nhóm SMA II và III chúng tôi cũng ghi nhận điểm số của SMA III cao hơn so với SMA

II và các điểm số vận động không giảm khi nhóm tuổi được đánh giá tăng lên. Điều này có thể giải thích do khả năng vận động tối đa trong mỗi nhóm SMA II và SMA III là như nhau, khi các trẻ với các độ tuổi khác nhau khi được chẩn đoán đã có các triệu chứng tương tự nhau. Tuy nhiên, đây là nghiên cứu cắt ngang và chưa phải dữ liệu vận động theo dõi dọc của từng người bệnh để đánh giá định kỳ nên các dữ liệu chưa đủ để kết luận về mức độ tiến triển nặng dần về chức năng vận động của các đối tượng nghiên cứu. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng kết quả của các tác giả khác trên thế giới, nghiên cứu Stimpson và cộng sự (2023) nghiên cứu sự thay đổi về điểm Hammersmith trong 2 năm ở các người bệnh SMA II và III không được điều trị bằng các thuốc đặc hiệu.¹⁰ Nghiên cứu tiến hành trên 177 đối tượng. Kết quả nghiên cứu cho thấy sự ổn định về điểm vận động ở nhóm SMA II và IIIb ở các lứa tuổi lớn hơn. Coratti và cộng sự (2022) sử dụng thang điểm RULM đánh giá sự thay đổi chức năng vận động trong 24 tháng theo dõi cho 107 người bệnh (54 SMA II và 53 SMA III).¹¹ Các tác giả cũng ghi nhận là không có sự khác biệt giữa các phân nhóm theo tuổi.

Đối với nghiên cứu của chúng tôi, điểm số thang điểm vận động cao hơn khi trẻ có các mốc vận động cao hơn (bảng 5). Kết quả này tương đương các nghiên cứu của tác giả Stimpson và cộng sự (2023), Coratti và cộng sự (2022) các thay đổi theo xu hướng xấu được ghi nhận đối với nhóm SMA II, SMA III mất khả năng đi lại và đang tiến triển nặng dần và cũng ở nhóm SMA II không có khả năng ngồi.^{10,11}

V. KẾT LUẬN

Nhóm bệnh nhân SMA I có chức năng vận động kém nhất với điểm số của thang điểm vận động HINE-2 trung vị là 3. Nhóm bệnh nhân SMA III có chức năng vận tốt nhất với

điểm số thang điểm vận động HINE-2 trung vị, Hammersmith trung vị và RULM trung vị là 22,2; 41 và 26. Nhóm bệnh nhân SMA II có chức năng vận động trung bình với điểm số thang điểm HINE-2 trung vị, Hammersmith trung vị, RULM trung vị là 14, 17 và 17.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: Simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *Eur J Hum Genet.* 2004;12(12):1015-1023. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201288
- Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: a timely review. *Arch Neurol.* 2011;68(8):979-84. doi: 10.1001/archneurol.2011.74
- Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell.* 1995;80:155-65. doi: 10.1016/0092-8674(95)90460-3
- Pane M, Palermo C, Messina S, et al. An observational study of functional abilities in infants, children, and adults with type 1 SMA. *Neurology.* 2018;91(8):e696-e703. doi: 10.1212/WNL.0000000000006050
- Pierzchlewicz K, Kępa I, Podogrodzki J, et al. Spinal Muscular Atrophy: The Use of Functional Motor Scales in the Era of Disease-Modifying Treatment. *Child Neurology Open.* 2021;8:1-9. doi: 10.1177/2329048X211008725
- Vuillerot C. State of the art for motor function assessment tools in spinal muscular atrophy (SMA). *Archives de Pédiatrie.* 2020;27:7S40-7S44. doi: 10.1016/S0929-693X(20)30276-1
- Marika P, Giorgia C, Valeria A, et al. Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: Twelve-month real-world data. *Ann Neurol.* 2019;86(3):443-451. doi: 10.1002/ana.25533
- Léna S, Anita G, Rita J, et al. Efficacy of Nusinersen in Type 1, 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy: Real World Data from Hungarian Patients. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;27:37-42. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.05.002
- Pera M, Coratti G, Mazzone E, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: 12 months changes. *Muscle Nerve.* 2019;59(4):426-430. doi: 10.1002/mus.26419
- Stimpson G, Ramsey D, Wolfe A, et al. 2-year change in revised Hammersmith Scale Scores in a large cohort of untreated paediatric type 2 and 3 SMA participants. *J Clin Med.* 2023;12(5):1920. doi: 10.3390/jcm12051920
- Coratti G, Pera MC, Montes J. Revised upper limb module in type II and III spinal muscular atrophy: 24-month changes. *Neuromuscul Disord.* 2022;32(1):36-42. doi: 10.1016/j.nmd.2021.10.009

Summary

MOTOR FUNCTION ASSESSMENT IN SPINAL MUSCULAR ATROPHY PATIENTS

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive neuromuscular disorder caused by mutations in the survival motor neuron (SMN) gene on chromosome 5q13. The condition is characterized by generalized muscle weakness, atrophy, and ultimately, disability and death. The Hammersmith Infant Neurological Examination Section 2 (HINE-2), the Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS), and the Revised Upper Limb Module (RULM) are commonly used to assess motor function in SMA patients. This study aimed to evaluate motor abilities using these assessment tools in 121 SMA patients with confirmed diagnoses at the Vietnam National Children's Hospital from January 2021 to August 2023. Results: The lowest median HINE-2 score was in the SMA I group (3 points), while the highest was in the SMA III group (22.5 points). Regarding the Hammersmith scale, the median scores for the SMA II and SMA III groups were 17 points and 41 points, respectively, with no difference between age groups. Similarly, on the RULM scale, the median scores for the SMA II and SMA III groups were 17 points and 26 points, respectively, regardless of age. Conclusion: The SMA I group had the lowest motor function scores, while the SMA II and SMA III groups demonstrated higher scores. Higher scores on the scales corresponded to greater motor abilities.

Keywords: Spinal muscular atrophy, HINE-2, Hammersmith, RULM.