

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, HÌNH ẢNH HỌC CỘNG HƯỞNG TỪ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA RITUXIMAB LIỀU THẤP TRÊN CÁC TRƯỜNG HỢP MẮC PHỔ BỆNH LÝ VIÊM TỤY THỊ THẦN KINH.

Lê Văn Thủy^{1,✉}, Vũ Hồng Vân¹, Nguyễn Thị Hiền¹, Đỗ Thị Hà¹, Nguyễn Văn Hương²

¹Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

Phổ bệnh lý viêm tủy thị thần kinh (NMOSD) là bệnh lý viêm tự miễn ác tính tấn công ưu thế vào tủy sống và thần kinh thị giác. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu mô tả đặc điểm lâm sàng, hình ảnh cộng hưởng từ, mức độ nặng, sơ bộ đánh giá tính an toàn và hiệu quả của Rituximab liều thấp cho 8 trường hợp đầu tiên chẩn đoán NMOSD tại Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội từ tháng 6/2020, với các bệnh nhân được theo dõi từ tháng 7/2019. Nghiên cứu thuần tập tiến cứu theo dõi thời gian dài trên 8 trường hợp chẩn đoán NMOSD tại khoa Nội Tổng Hợp, Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội. Viêm tủy thị thần kinh có tuổi khởi phát muộn hơn so với bệnh xơ cứng rải rác (MS), có mức tần số tái phát/năm dày hơn, mức độ tàn tật cao hơn. Tự kháng thể kháng Aquaporin IV (AQP4), tổn thương tủy sống toàn phần kéo dài kiểu LEMT là các đặc trưng phân biệt NMOSD với MS. Rituximab liều thấp tỏ ra an toàn và có hiệu quả phòng tránh tái phát trong các trường hợp bệnh nhân được điều trị.

Từ khoá: NMOSD, LEMT, AQP4, Rituximab, EDSS.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phổ bệnh lý viêm tủy thị thần kinh (NMOSD) đã được nhắc đến rất lâu trong y văn từ các mô tả lâm sàng đầu tiên ở 2 nhóm triệu chứng chính: mất thị giác và liệt 2 chân hoặc tứ chi do tổn thương tủy sống.¹ NMOSD là nhóm bệnh lý viêm tự miễn đặc trưng bằng tổn thương viêm, mất myelin qua trung gian miễn dịch và thoái hoá sợi trục thứ phát. Tỷ lệ mắc mới 0,3 tới 10 ca/ 100 000 dân/năm. Từ năm 2004 việc tìm ra kháng thể Aquaporin 4 IgG (AQP4) tại các kênh dẫn nước của hệ thần kinh trung ương cơ chế bệnh sinh của bệnh đã dần được làm sáng tỏ.²

Về mặt lâm sàng, bệnh có đặc trưng là các đợt tấn công ác tính nối tiếp nhau vào các cấu trúc đặc hiệu hệ thần kinh trung ương bao gồm: thần kinh thị, tủy sống, gian não, thân não dẫn

đến tàn phế sau 1 vài năm tiến triển không điều trị. Bệnh thường gặp trong lứa tuổi trẻ, trung bình 39 - 45 tuổi là độ tuổi quan trọng đóng góp sức lao động cho xã hội.²

Để chẩn đoán NMOSD, bên cạnh nhận dạng chính xác triệu chứng, khai thác đủ các đợt cấp đã có, chỉ định chẩn đoán hình ảnh phù hợp còn có ở vị trí trọng tâm xét nghiệm tìm kiếm tự kháng thể kháng AQP4 cho phép chẩn đoán chính xác bệnh với độ nhạy cao, độ đặc hiệu gần như tuyệt đối.³

Có nhiều thuốc điều trị có thể làm giảm tần số xuất hiện đợt cấp hàng năm như Azathioprine, Corticosteroide, Mitoxantrone. Những các tác nhân cổ điển này ngày nay không còn đáp ứng được yêu cầu phòng tránh đợt cấp và có quá nhiều tác dụng phụ. Rituximab (RTX) là tác nhân sinh học kháng thụ thể CD 20 của tế bào lympho B đã được sử dụng nhiều năm và bước đầu chứng minh được tính hiệu quả và an toàn trong điều trị bệnh. Tuy vậy, không có một phác đồ hoặc khuyến cáo chính thức nào

Tác giả liên hệ: Lê Văn Thủy,

Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Email: lethuydhy@gmail.com.

Ngày nhận: 10/10/2020

Ngày được chấp nhận: 03/12/2020

về liều tối ưu, cũng như khoảng cách truyền tối ưu giữa các liều.^{4,5} Phác đồ sử dụng RTX liều thấp trong một số nghiên cứu cho thấy hiệu quả phòng tránh đợt cấp không kém hơn sử dụng liều thông thường.⁴ Cho đến nay chúng tôi chưa thấy có nhiều nghiên cứu về lĩnh vực viêm tuỷ tự miễn nói chung và NMOSD nói riêng ở nước ta. Xét đến chi phí điều trị và tính an toàn của thuốc, phác đồ sử dụng liều thấp RTX tỏ ra phù hợp hơn cả với đối tượng người bệnh Việt Nam. Bởi các lý do trên chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm các mục tiêu:

Mô tả đặc điểm lâm sàng và hình ảnh học của các trường hợp mắc phổ bệnh lý viêm tuỷ thị thần kinh với kháng thể kháng AQP4 dương tính tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Gánh nặng bệnh tật gây ra bởi phổ bệnh lý viêm tuỷ thị thần kinh trên các người mắc

Bước đầu đánh giá tính an toàn của RTX liều thấp trong điều trị viêm tuỷ thị thần kinh

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định phổ bệnh lý viêm tuỷ thị thần kinh thỏa mãn tiêu chuẩn của đồng thuận quốc tế chẩn đoán bệnh năm 2015.³

Tuổi từ 18 trở lên

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu,

Tiêu chuẩn loại trừ:

Tiền sử xạ trị vùng cột sống cổ và ngực.

Khởi phát triệu chứng liên quan tới chấn thương.

Thời gian khởi phát đến toàn phát quá ngắn (dưới 3h).

Người bệnh từ chối tham gia nghiên cứu

Thời gian và địa điểm tiến hành nghiên cứu:

Các bệnh nhân được khám và điều trị tại khoa Nội tổng hợp Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 7 - 2019 đến tháng 7 - 2020.

2. Phương pháp

Nghiên cứu thuần tập tiến cứu trên các người bệnh được chẩn đoán xác định phổ bệnh lý viêm tuỷ thị thần kinh

Bệnh nhân được giải thích đầy đủ về lợi ích, chỉ định điều trị và các tác dụng không mong muốn của thuốc. Kí cam kết trước sử dụng tác nhân sinh học RTX liều thấp lần đầu tiên

Phác đồ điều trị và theo dõi

Bệnh nhân sau khi đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn, được sử dụng RTX tĩnh mạch liều 100 mg / tuần trong 3 tuần liên tục. Sau đó truyền tĩnh mạch RTX 100 mg mỗi tháng trong 3 tháng liên tục. Tiếp đến lặp lại phác đồ 3 lần truyền mỗi 6 tháng.

Bệnh nhân được đánh giá mỗi tuần 1 lần trong tháng đầu, mỗi tháng một lần trong 3 tiếp theo và cuối cùng 3 tháng/lần trong những tháng sau đó.

Đánh giá lâm sàng và xét nghiệm

Các biến số giới, thời gian mắc bệnh cho đến khi được chẩn đoán xác định, triệu chứng khởi phát, số đợt cấp/năm trước khi bắt đầu nghiên cứu. Xét nghiệm Anti AQP4 thực hiện bằng kĩ thuật miễn dịch huỳnh quang gián tiếp.

Gánh nặng bệnh tật đánh giá trên thang điểm EDSS và phân tích các tiểu mục nhỏ của thang điểm này. Đợt cấp trong thời gian nghiên cứu được định nghĩa là triệu chứng thần kinh mới xuất hiện kéo dài ít nhất 24h và không thể giải thích được bằng các nguyên nhân khác

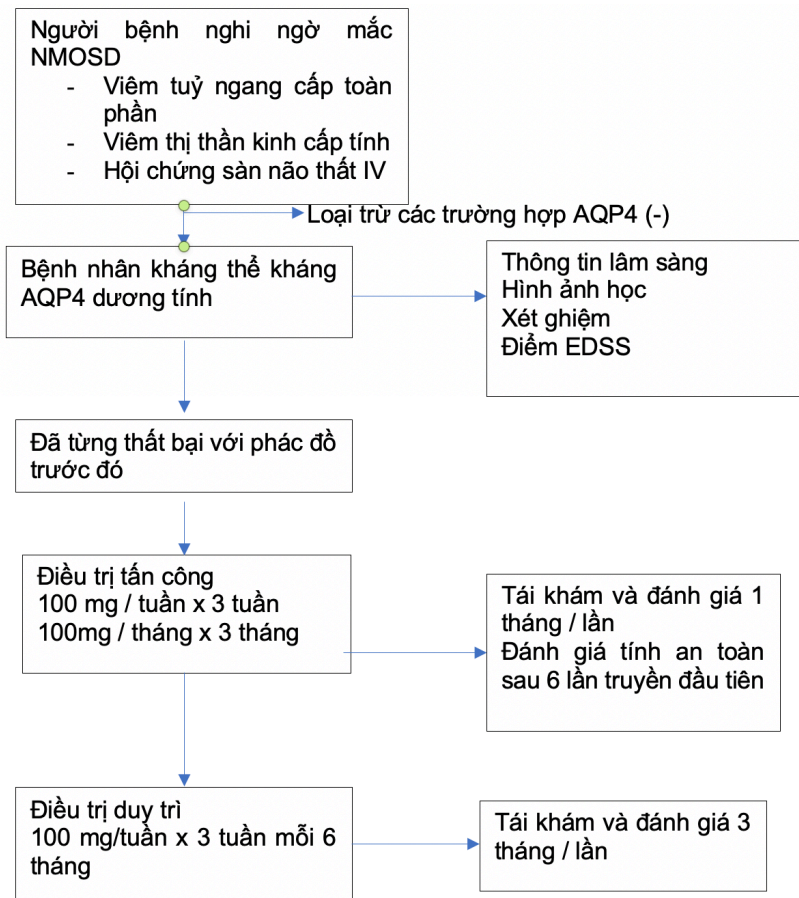
Tính an toàn bằng các tác dụng phụ nếu có và số đợt cấp trong suốt quá trình nghiên cứu. Hiệu quả được đánh giá bằng so sánh số đợt cấp trung bình/năm sau điều trị so với trước điều trị và điểm EDSS sau điều trị.

Nghiên cứu dự kiến thực hiện theo dõi dọc trong vòng 2 năm.

3. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý trên phần mềm SPSS 18. Nghiên cứu được thông qua bởi hội đồng chuyên môn của đơn vị Nội Thần Kinh, khoa Nội Tổng Hợp Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội.

Sơ đồ nghiên cứu



III. KẾT QUẢ

Tất cả các bệnh nhân đều là nữ, độ tuổi trung bình 45 (trẻ nhất 26, lớn tuổi nhất 64). Người bệnh mất trung bình 2,6 năm để có được chẩn đoán xác định bệnh. Các trường hợp đều cho kết quả dương tính mạnh (ở mức 4+). Phản ứng viêm của hệ thần kinh trung ương được thể hiện qua tăng số lượng tế bào dịch não tủy (gặp ở 4/8 trường hợp), không có bệnh nhân nào cho kết quả dương tính với OCBs trong dịch não tủy.

Bảng 1. Đặc điểm chung của 8 trường hợp mắc NMOSD

Bệnh nhân số	Giới	Tuổi khởi phát	Thời gian diễn biến (năm)	AQP4	OCBs	DNT TB/Pro
1	Nữ	59	1	+	-	30/0.57
2	Nữ	36	2	+	-	80/1.1
3	Nữ	54	4	+	-	12/0.33
4	Nữ	31	1	+	-	17/0.3
5	Nữ	54	1	+	-	0/0.44

Bệnh nhân số	Giới	Tuổi khởi phát	Thời gian diễn biến (năm)	AQP4	OCBs	DNT TB/Pro
6	Nữ	64	3	+	-	0/0.55
7	Nữ	26	3	+	ND	ND
8	Nữ	37	6	+	ND	ND

AQP4: Kháng thể kháng Aquaporine IV, OCBs: Oligoclonal Bands trong dịch não tủy. Protein dịch não tủy theo g/l, tế bào theo số TB/mm³. DNT: Dịch não tủy. Protein: g/l. ND: Không có số liệu.

6/8 người bệnh khởi phát đột đầu do tổn thương tủy sống. Trong đó hầu hết là liệt 2 chân, 1 trường hợp liệt tứ chi trong hội chứng rỗng tủy (trường hợp thứ 5). Bệnh nhân thứ 5 đồng thời có bệnh cảnh của Lupus ban đỏ hệ thống điển hình (giảm 3 dòng tế bào máu, ban nhạy cảm ánh sáng, đau nhiều khớp nhỏ - nhỏ, kháng thể kháng nhân và Smith dương tính rõ). Số đợt cấp trung bình là 3.25, đợt mắc trung bình hàng năm là 118. Một nửa số bệnh nhân đã suy giảm khả năng đi lại độc lập với 4/8 bệnh nhân có điểm EDSS trên 4. 2 bệnh nhân cần công cụ hỗ trợ khi di chuyển, 1 bệnh nhân đã tàn tật nặng cần di chuyển bằng xe lăn (bệnh nhân số 8). 7/8 bệnh nhân không được điều trị dự phòng đầy đủ sau đợt cấp. Bệnh nhân số 2 điều trị Corticoide và Azathioprine ở tháng thứ 2 xuất hiện giảm 2 dòng tế bào máu quyết định dừng điều trị và chuyển sang Rituximab dự phòng. Bệnh nhân số 5 trước khi tham gia nghiên cứu được điều trị như viêm tủy do Lupus với Corticoide và Hydrochloroquin. Bệnh nhân số 8 điều trị phẫu thuật u tủy ngực do thể giả u của bệnh.

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng chung của các trường hợp nghiên cứu

Bệnh nhân	Triệu chứng khởi phát	Số đợt / năm mắc	Điểm EDSS trước điều trị	Bệnh kèm theo	Thuốc điều trị đã dùng
1	Nôn/nấc kéo dài	1/1	4.5	Không	Corticoid
2	Liệt 2 chân	3/2	3.5	Không	Corticoid + Aza
3	Liệt 2 chân	2/4	1.5	Không	Corticoid
4	Liệt 2 chân	3/1	6.5	Không	Corticoid
5	Liệt tứ chi ưu thế tay	2/1	1.5	SLE	Corticoid+HCQ
6	Liệt 2 chân	3/3	3.5	Không	Corticoide
7	Mất thị lực	5/3	5	Không	Corticoide+Aza. MMF
8	Liệt 2 chân	7/6	7.5	Không	Corticoide.

Aza: Azathioprin. HCQ: Hydrochloroquin. SLE: Lupus ban đỏ hệ thống.

Gánh nặng bệnh tật chủ yếu nằm ở các tổn thương bó tháp và tổn thương cảm giác, 4/8 bệnh nhân bị tổn thương gây ảnh hưởng ở mức đáng kể (> 4 điểm). Bệnh nhân số 8 với số lượng đợt cấp rất nhiều được đánh giá ở mức 5. Tổn thương thân não thể hiện bằng hội chứng sàn não thất IV sau đó là di chứng đau vùng mặt thấy ở bệnh nhân số 1, rung giật nhãn cầu thân não gặp ở số 7. 2 bệnh nhân số 7 và 8 có khiếm khuyết đáng kể về mặt thị lực làm hạn chế khả năng đi lại và sinh

hoạt độc lập. Cả 8/8 bệnh nhân đều không có hội chứng “não” đáng chú ý.

Bảng 3. Điểm EDSS cụ thể

Bệnh nhân	Chức năng tháp	Chức năng tiểu não	Chức năng thân não	Chức năng cảm giác	Bàng quang và cơ thắt	Thị lực	Chức năng nhận thức	Chức năng khác
1	4	0	1	2	0	0	0	0
2	3	0	0	3	2	0	0	0
3	1	0	0	1	0	0	0	0
4	4	0	0	4	2	0	0	0
5	4	0	0	3	0	0	0	0
6	3	0	0	2	0	0	0	0
7	3	2	1	4	0	4	0	0
8	5	0	0	5	0	5	0	0

Tất cả các bệnh nhân đều có tổn thương tuỷ sống phù hợp với tiêu chuẩn chẩn đoán hình ảnh của bệnh. 5/8 bệnh nhân được chụp MRI não và 1/8 bệnh nhân có tổn thương phù hợp với lâm sàng trong hội chứng sàn não thất IV. 5/8 trường hợp tìm thấy sự kéo dài ở mức bệnh lý của thời gian tiềm sóng P100.

Bảng 4. Đặc điểm hình ảnh học và thăm dò điện sinh lý thần kinh

Bệnh nhân	Tổn thương não	Số đốt tuỷ lan rộng	Phù hợp với tiêu chuẩn hình ảnh học	Điện thế gọi thị giác
1	Sàn não thất IV và phần lưng hành tuỷ	C1 - C3, toàn phần, G+	Não và tuỷ	-
2	Không có tổn thương	D1 - D9, toàn phần, G+	Tuỷ	-
3	Nốt chất trắng dưới vỏ không đặc hiệu	C1 - C2, tăng tín hiệu trên T2, bán phần, ngấm thuốc	Tuỷ	+
4	Không làm	C3 - C9, tăng tín hiệu T2, toàn phần. G+	Tuỷ	+
5	Không làm	C3 - C5, bán phần, tăng trên T2, G+/-	Tuỷ	-
6	Tổn thương chất trắng dưới vỏ thùy trán, G (-)	Tổn thương D4 - D7 toàn phần, G+	Tuỷ	+
7	Không làm	C3 - C5 và D3 - D6 bán phần, tăng tín hiệu trên T2, không tiêm thuốc	Tuỷ	+
8	Bình thường	Tổn thương tuỷ ngực thể giả u.	Corticoide	+

Tại thời điểm viết bài các bệnh nhân đã truyền xong đợt tấn công của phác đồ, tác dụng không mong muốn gặp ở 2/8 trường hợp, đều là phản ứng nhẹ, không đòi hỏi can thiệp y tế đặc biệt.

Bảng 5. Các tác dụng phụ được ghi nhận

Bệnh nhân	Ngày bắt đầu	Số lần RTX đã sử dụng	Tác dụng phụ
1	15/06/2020	4	Không ghi nhận
2	14/05/2020	5	Không ghi nhận
3	09/06/2020	5	Đau đầu, chóng mặt trong lần truyền đầu
4	19/05/2020	5	Không ghi nhận
5	17/06/2020	3	Không ghi nhận
6		4	Không ghi nhận
7	14/07/2020	2	Cảm giác nóng bừng, lạnh buốt trong lúc truyền, huyết áp bình thường.
8	20/07/2020	2	Không ghi nhận

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả đối tượng đều là nữ và khác với bệnh xơ cứng rải rác, phổ bệnh lý viêm tuỷ thị thần kinh khởi phát muộn hơn (cuối thập kỉ thứ 3 - 4 của đời sống). Số liệu này phù hợp với các nghiên cứu lớn dịch tễ cho rằng tỷ lệ nữ/nam khoảng 5/1 tới 10/1 ở Châu Á. Sự ưu thế nữ giới trong tỷ lệ mắc gợi ý tác động của nội tiết tố nữ trong cơ chế bệnh sinh.⁸ Giới tính nữ cùng các yếu tố như độ liền nhau của tổn thương thần kinh thị - tuỷ sống là các yếu tố nguy cơ đã biết dự báo khả năng tái phát của bệnh.^{8,2}

Thời gian từ khởi bệnh đến khi được chẩn đoán xác định tương đối dài, đủ để xảy ra trung bình 3,2 đợt cấp/mỗi bệnh nhân. Việc chậm trễ trong thời gian chẩn đoán trước hết có thể giải thích bởi hạn chế trong khả năng nhận diện bệnh lý của các nhà lâm sàng thần kinh, sự hạn chế của năng lực xét nghiệm AQP4.

Miễn dịch huỳnh quang gián tiếp là phương pháp có độ tin cậy cao để phát hiện anti AQP4 trong huyết thanh người bệnh.⁴ Một số nghiên

cứu chỉ ra rằng, mức độ dương tính của tự kháng thể có thể phản ánh độ “ác tính” trong tiến trình bệnh. Sự vắng mặt của Oligoclonal Bands trong dịch não tuỷ của các đối tượng nghiên cứu là đặc điểm quan trọng phân biệt 2 nhóm bệnh lý viêm mắt myelin của hệ thần kinh trung ương là NMOSD và MS.

Tổn thương viêm tuỷ hoại tử, lan rộng trên 3 đốt tuỷ và chiếm hầu hết chu vi tuỷ sống là đặc trưng của bệnh. Một số mô tả lâm sàng – hình ảnh học nhắc đến tính chất bất thuốc đối quang từ dạng viền đặc trưng của phổ bệnh lý viêm tuỷ thị thần kinh.^{9,10} Do yếu tố kinh tế, chỉ có 5/8 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được chụp cộng hưởng từ não để đánh giá sự lan rộng của tổn thương mất myelin và tìm thấy tổn thương vùng sàn não thất IV phù hợp với lâm sàng ở 1 trường hợp. Hội chứng sàn não thất IV có thể là triệu chứng lâm sàng đầu tiên của bệnh.^{2,11}

Gánh nặng bệnh tật ở đối tượng nghiên cứu đến từ: tổn thương tháp, rối loạn cảm giác, và

mất thị lực. Bệnh nhân nặng nhất của chúng tôi có điểm EDSS trước điều trị là 7.5 với 7 đợt cấp trong 6 năm mắc bệnh. Tất cả bệnh nhân đều trải qua các cơn đau, co thắt cơ ảnh hưởng nghiêm trọng tới các hoạt động sinh hoạt thường ngày. Điểm EDSS thường đạt tới 3 (triệu chứng đáng kể nhưng vẫn tự sinh hoạt được) sau 6 tháng và đạt tới 6 (sinh hoạt cần trợ giúp) sau khoảng 7 năm tiến triển.^{12,13} So với bệnh xơ cứng rải rác, phổ bệnh viêm tuỷ thị thần kinh có thời gian diễn biến tới tàn tật nhanh hơn, mức độ tàn tật nặng hơn và suy giảm chất lượng cột sống liên quan tới đau rõ rệt hơn.^{12,14} Gánh nặng bệnh tật lớn ở các bệnh nhân trong độ tuổi lao động là lý do quan trọng thúc đẩy việc tiến hành các thử nghiệm điều trị tiếp theo, với số lượng bệnh nhân lớn hơn nhằm phòng tránh đợt cấp, nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

Với tổng cộng 23 đợt truyền Rituximab liều thấp cho 8 trường hợp bệnh nhân nghiên cứu theo phác đồ đề xuất bởi Zhang và cộng sự,⁷ chúng tôi ghi nhận tác dụng không mong muốn ở mức độ nhẹ ở 2 bệnh nhân. Kết quả cần được khẳng định lại bằng nghiên cứu trên số lượng lớn bệnh nhân và thời gian theo dõi dài hơn.¹⁵

V. KẾT LUẬN

Thông qua nghiên cứu bước đầu trên 8 trường hợp lâm sàng đầu tiên được chẩn đoán và điều trị phổ bệnh lý viêm tuỷ thị thần kinh tại Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau

NMOSD phân bố ưu thế rõ rệt ở nữ giới, tuổi khởi phát muộn hơn so với xơ cứng rải rác nhưng hầu hết bệnh nhân mắc bệnh còn trong độ tuổi lao động. Biểu hiện lâm sàng chính là các đợt tấn công ác tính vào tuỷ sống, thần kinh thị giác và các cấu trúc thân não – đại não. Nôn và nấc kéo dài không lý giải được bằng

các bệnh lý nội khoa thông thường có thể gợi ý đợt tiến triển của bệnh. Đặc trưng hình ảnh học mất myelin của bệnh là tổn thương lan toả trên nhiều đốt tuỷ, bất thuốc đối quang từ, đôi khi là dạng viền. Xét nghiệm kháng thể kháng AQP4 có giá trị quan trọng để chẩn đoán xác định bệnh ở những trường hợp lâm sàng nghi ngờ. Sự vắng mặt của Oligoclonal bands trong dịch não tuỷ là đặc điểm khác biệt quan trọng của bệnh Devic với bệnh xơ cứng rải rác.

Rituximab liều thấp có thể là lựa chọn phù hợp trong điều kiện kinh tế ở các bệnh nhân Việt Nam với hiệu quả phòng tránh đợt cấp tốt hơn và ít tác dụng không mong muốn. Các nghiên cứu về sau trên số lượng lớn hơn bệnh nhân, thời gian theo dõi dài hơn là cần thiết để khẳng định lại tính an toàn và hiệu quả của phác đồ điều trị này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation*. 2013;10(1):797. doi:10.1186/1742 - 2094 - 10 - 8
2. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. :11.
3. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177 - 189. doi:10.1212/WNL.0000000000001729
4. Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica: Diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 2010;17(8):1019 - 1032. doi:10.1111/j.1468 - 1331.2010.03066.x
5. Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, et al. Long - term follow - up of patients with

neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology*. 2011;76(15):1310 - 1315. doi:10.1212/WNL.0b013e3182152881

6. Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, et al. Treatment of neuromyelitis optica: Review and recommendations. *Mult Scler Relat Disord*. 2012;1(4):180 - 187. doi:10.1016/j.msard.2012.06.002

7. Zhang M, Zhang C, Bai P, Xue H, Wang G. Effectiveness of low dose of rituximab compared with azathioprine in Chinese patients with neuromyelitis optica: an over 2 - year follow - up study. *Acta Neurol Belg*. 2017;117(3):695 - 702. doi:10.1007/s13760 - 017 - 0795 - 6

8. Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: Effect of gender. *J Neurol Sci*. 2009;286(1 - 2):18 - 23. doi:10.1016/j.jns.2009.08.045

9. Kim HJ, Paul F, Lana - Peixoto MA, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: An international update. *Neurology*. 2015;84(11):1165 - 1173. doi:10.1212/WNL.0000000000001367

10. Flanagan EP, Kaufmann TJ, Krecke KN, et al. Discriminating long myelitis of neuromyelitis optica from sarcoidosis: NMO versus Sarcoidosis. *Ann Neurol*. 2016;79(3):437 - 447. doi:10.1002/ana.24582

11. Apiwattanakul M, Popescu BF, Matiello M, et al. Intractable vomiting as the initial presentation of neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2010;68(5):757 - 761. doi:10.1002/ana.22121

12. Kanamori Y, Nakashima I, Takai Y, et al. Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life: A cross - sectional study. *Neurology*. 2011;77(7):652 - 658. doi:10.1212/WNL.0b013e318229e694

13. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol*. 2004;251(1):47 - 52. doi:10.1007/s00415 - 004 - 0271 - 0

14. Qian P, Lancia S, Alvarez E, Klawiter EC, Cross AH, Naismith RT. Association of Neuromyelitis Optica With Severe and Intractable Pain. *Arch Neurol*. 2012;69(11):1482. doi:10.1001/archneurol.2012.768

15. Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta - analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(11):1342. doi:10.1001/jamaneurol.2016.1637

Summary

CLINICAL FINDINGS, MRI CHARACTERISTICS, EFFICIENCY, SAFETY OF LOW - DOSE RITUXIMAB FOR PATIENTS WITH NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER AT HA NOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD) is a severe autoimmune disease targeting optic nerves and spinal cord. This study was to evaluate the clinical findings, MRI characteristics, disease impact and the safety and efficiency of low - dose rituximab treatment in 8 Vietnamese patients. We performed a prospective long - term cohort study of 8 patients with NMOSD who were treated up to 5 times with rituximab as a second - line therapy at Ha Noi Medical University Hospital. NMOSD has a poor prognosis in most cases. Compared with MS, NMOSD patients have a higher age at onset, females are more frequently affected, the disease

course is more severe. Brain and spinal cord MRI permit the differentiation of NMOSD from MS. Serum AQP4 antibody and CSF supports the probability of NMOSD. Low dose Rituximab is effective in treating NMO as a second - line therapy and has an acceptable safety profile.

Keywords: Devic's Neuromyelitis Optica, Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders, Rituximab, Expanded Disability Status Scale score, EDSS