

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG TRONG BỆNH XƠ CỨNG RÀ RÁC CÓ BIỂU HIỆN MẮT

Nguyễn Thanh Nam¹, Lê Thị Thanh Hải², Tôn Tường Trí Hải³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân tích đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng có liên quan trong chẩn đoán bệnh xơ cứng rải rác có biểu hiện mắt. **Đối tượng - Phương pháp nghiên cứu:** 36 bệnh nhân bị bệnh xơ cứng rải rác được chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn Mc Donald 2010 và 36 bệnh nhân được chẩn đoán viêm thị thần kinh do nguyên nhân khác có đầy đủ thông tin tiền sử, bệnh sử, triệu chứng lâm sàng, chụp cộng hưởng từ, xét nghiệm và dịch não tủy, lâm sàng sau điều trị đợt cấp 5 ngày với Solumedrol 1000mg/ngày. **Nghiên cứu hồi cứu mô tả có phân tích.** **Kết quả:** Tuổi khởi phát trung bình $31,75 \pm 12,2$, khởi phát ≤ 40 tuổi chiếm 75%. Người trẻ (≤ 40 tuổi) thường khởi phát với triệu chứng thị giác hơn, trong khi người cao tuổi (> 40 tuổi) thường khởi phát với triệu chứng vận động và cảm giác hơn. Số đợt tái phát trung bình là 3,8 với 50% mắt có thị lực đếm ngón tay $< 3m$ sau 5 đợt tái phát, 50% bệnh nhân mất sức lao động sau 4 đợt tái phát. Tỷ lệ vị trí tổn thương trên MRI xuất hiện theo thời gian và không gian giúp chẩn đoán xơ cứng rải rác có thứ tự là não 86,1%, thần kinh thị 80,6% và tủy sống 72,2%. Thể tái phát thuyên giảm thường gặp nhất so với các thể khác (88,9%). Trước một người bệnh viêm thần kinh thị có cả ba đặc điểm gồm thần kinh thị tăng cản từ trên MRI, giới nữ, và độ tuổi ≤ 40 thì khả năng do bệnh xơ cứng rải rác cao gấp 15 lần bệnh nhân không có các yếu tố này (OR = 15; KTC 95% 2,5-92,1; p = 0,004). **Kết luận:** Bệnh nhân viêm thần kinh thị có biểu hiện thần kinh thị tăng cản từ trên MRI, tuổi ≤ 40 và là nữ giới cần thực hiện MRI sọ não bắt buộc 3 tháng sau để chẩn đoán xác định. Điều trị sớm bệnh xơ cứng rải rác bằng thuốc ức chế miễn dịch để ngừa biến chứng mù và mất sức lao động sớm ở người trẻ. **Từ khóa:** viêm thị thần kinh, xơ cứng rải rác, chụp cộng hưởng từ

SUMMARY

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF MULTIPLE SCLEROSIS WITH OCULAR MANIFESTATIONS

Purpose: To analyze relevant clinical and laboratory features in the diagnosis of multiple sclerosis with ocular manifestations. **Methods:** A retrospective descriptive and analytical study included 36 patients with multiple sclerosis confirmed diagnosis according to the 2010 McDonald criteria and 36

patients with a diagnosis of optic neuritis due to other causes having complete medical history, clinical symptoms, magnetic resonance imaging, laboratory tests, cerebrospinal fluid tests, clinical symptoms after 5 days of acute exacerbation treatment with Solumedrol 1000mg/day. **Results:** Average age of onset 31.75 ± 12.2 , ≤ 40 years old accounts for 75%. Younger people (≤ 40 years old) are more likely to have visual onset symptoms, while older people (> 40 years old) were more likely to have motor and sensory symptoms. The average number of relapses was 3.8 with 50% of eyes having finger-count vision $< 3m$ after 5 relapses, 50% of patients lost their working capacity after 4 relapses. The rate of lesion locations on MRI appearing in time and space to help diagnose multiple sclerosis is in the order of brain 86.1%, optic nerve 80.6% and spinal cord 72.2%. The relapsing type was the most common compared with the other types (88.9%). Before a patient with optic neuritis has all three features including optic nerve hyperintensity on T2-weighted images, female gender and age ≤ 40 years, the likelihood of multiple sclerosis was 15 times higher than in patients without these factors (OR = 15; 95% CI 2.5-92.1; p = 0.004). **Conclusion:** Patients with optic neuritis who present with optic nerve hyperintensity on MRI, age ≤ 40 years and women should have a mandatory cranial MRI 3 months later to confirm the diagnosis. Early treatment of multiple sclerosis with immunosuppressive drugs to prevent complications of blindness and early loss of work capacity in young people.

Keywords: optic neuritis, multiple sclerosis, magnetic resonance imaging

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh xơ cứng rải rác là một bệnh lý viêm qua trung gian miễn dịch, tái diễn hoặc tiến triển của hệ thần kinh trung ương gây ra các thiếu sót thần kinh từng đợt hoặc mạn tính, biểu hiện nhiều ổ tổn thương mất myelin riêng biệt (mảng) chủ yếu ở chất trắng của não, tủy hoặc thần kinh thị giác. Các thiếu sót thần kinh gây ra các triệu chứng vận động, triệu chứng cảm giác, rối loạn thị giác, triệu chứng tiểu não, rối loạn chức năng cơ vòng, rối loạn chức năng tâm lý hoặc nhận thức. Kiểu hình chính của bệnh xơ cứng rải rác là bệnh tái phát và bệnh tiến triển, được phân thành 4 nhóm lâm sàng dựa vào hoạt động của bệnh: hội chứng đơn độc về lâm sàng, bệnh xơ cứng rải rác tái phát thuyên giảm, bệnh xơ cứng rải rác tiến triển tiên phát, bệnh xơ cứng rải rác tiến triển thứ phát^(1,2,3). Có 30% bệnh nhân viêm thần kinh thị giác sẽ phát triển bệnh xơ cứng rải rác sau 5 năm^(4,5).

¹Bệnh viện Mắt TP. Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bình Dương

³Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Tôn Tường Trí Hải

Email: trihaimd@gmail.com

Ngày nhận bài: 14.2.2025

Ngày phản biện khoa học: 20.3.2025

Ngày duyệt bài: 21.4.2025

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu được thực hiện trên 72 hồ sơ của bệnh nhân được chẩn đoán bệnh xơ cứng rải rác theo tiêu chuẩn Mc Donald 2010 và viêm thị thần kinh do nguyên nhân khác tại khoa nội thần kinh bệnh viện Chợ Rẫy và bệnh viện Thống Nhất từ tháng 1/2017 đến hết tháng 1/2020.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Các hồ sơ của thỏa: đầy đủ thông tin tiền sử, bệnh sử, triệu chứng lâm sàng, chụp cộng hưởng từ và xét nghiệm và dịch não tủy; không có sốt và các bệnh thần kinh khác kèm theo.

Cỡ mẫu. Công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{[Z_{1-\alpha/2}\sqrt{2P_2(1-P_2)} + Z_{1-\beta}\sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Ước lượng tỉ số chênh OR = 5, tỉ suất tiếp xúc p_1 (đầu thần kinh tăng cân từ trên MRI) của bệnh nhân MS suy từ công thức:

$$p_1 = OR[(1 - p_2) + p_2] \times p_2 = 46\%$$

Thay các giá trị p_1 và p_2 vào công thức mẫu bên trên với mức ý nghĩa 5%, lực của kiểm định 90% nhằm kiểm định giả thuyết có: $OR \neq 1 \rightarrow n = 36$ bệnh nhân cho mỗi mẫu $\rightarrow$ một mẫu 36 bệnh nhân viêm thần kinh thị do xơ cứng rải rác và một mẫu 36 bệnh nhân viêm thần kinh thị do nguyên nhân khác.

Phương pháp nghiên cứu. Nghiên cứu hồi cứu mô tả có phân tích

Ghi nhận thông tin từ các hồ sơ vào bảng thu thập số liệu gồm 32 mục chia làm 5 phần: đặc điểm cơ bản của đối tượng nghiên cứu, bệnh sử từ lúc xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện, đặc điểm lâm sàng lúc nhập viện, cận lâm sàng: chụp cộng hưởng từ và chọc dịch não tủy, thể bệnh và đặc điểm lâm sàng sau điều trị đợt cấp 5 ngày với Solumedrol 1000mg/ngày.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm của nhóm bệnh nhân xơ cứng rải rác. Nhóm 36 bệnh nhân bị bệnh xơ cứng rải rác có tuổi trung bình $34,9 \pm 12,3$ tuổi, tỉ lệ nữ/nam 11/1 khác biệt có ý nghĩa thống kê, bệnh nhân ≤ 40 tuổi (72,2%) nhiều hơn bệnh nhân > 40 tuổi (27,8%) có ý nghĩa thống kê.

Đặc điểm lâm sàng. Tuổi khởi phát trung bình $31,75 \pm 12,2$, khởi phát ở tuổi ≤ 40 chiếm đa số (75%). Triệu chứng khởi phát thường gặp nhất là mờ mắt (58,3%) trong đó mờ 2 mắt chiếm 66,7%, rối loạn vận động (33,4%) với yếu 2 chi dưới chiếm đa số là 83,3%. Người trẻ hơn (≤ 40 tuổi) thường khởi phát với triệu chứng thị giác hơn, trong khi người cao tuổi hơn (> 40 tuổi) thường khởi phát với triệu chứng vận động và cảm giác hơn, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Số đợt tái phát trung

bình là $3,8 \pm 1,8$ (2 - 10 đợt).

Triệu chứng lâm sàng trong đợt cấp tại thời điểm ghi nhận hồ sơ với giảm thị lực 100%, bất thường thị trường 94,4%; đau khi liếc mắt 19,4%; phù gai 16,7%; teo gai 56,9%; rung giật nhãn cầu 16,7%; rối loạn vận động 80,6%; rối loạn cảm giác 80,6%; thất điều 19,4%; bất thường dây sọ 13,9%; rối loạn cơ vòng 11,1%. Không ghi nhận dấu L'hermitte và dấu Uhthoff.

Sau điều trị đợt cấp 5 ngày, tỷ lệ các triệu chứng vận động giảm so với trước khi điều trị (66,7% so với 80,6%, $p = 0,7$), tỷ lệ các triệu chứng cảm giác giảm (44,4% so với 80,6%, $p = 0,104$).

Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 1. Đặc điểm cận lâm sàng của 36 bệnh nhân xơ cứng rải rác

Đặc điểm (N=36)	Tần số	Tỷ lệ (%)	P
MRI não	31	86,1	
Tổn thương mới	17	47,2	0,039
Tổn thương cũ	14	38,9	
MRI thị thần kinh	29	80,6	
Tổn thương mới	27	75,0	0,002
Tổn thương cũ	02	5,6	
MRI tủy sống	26	72,2	
Tổn thương mới	16	44,4	0,368
Tổn thương cũ	10	27,8	
Phân bố tổn thương trên MRI			
Theo thời gian	03	8,3	0,002
Theo không gian	13	36,1	
Theo thời gian và không gian	20	55,6	

Các thể bệnh lâm sàng của xơ cứng rải rác. Thể tái phát thường gặp nhất (88,9%) so với các thể hội chứng đơn độc về lâm sàng và tái phát tiên phát (0%), tái phát thứ phát (11,1%).

Bảng 2. Các yếu tố kèm theo viêm thị thần kinh có liên quan với bệnh xơ cứng rải rác

Yếu tố		Nhóm xơ cứng rải rác	Nhóm chứng	OR	KTC 95%	P
Giới tính	Nữ	33	21	7,86	2,03 – 30,46	0,030
	Nam	3	15			
Tuổi	≤ 40	26	18	2,6	0,98 – 6,92	0,056
	> 40	10	18			
MRI não	Có	31	3	68,20	15,02 – 309,64	0,000
	Không	5	33			
Phù gai thị	Có	6	24	0,10	0,03 – 0,31	0,000
	Không	30	12			
Tăng cân từ TKT	Có	27	14	4,71	1,68 – 12,89	0,004
	Không	9	22			

Bảng 3. Các phối hợp yếu tố dịch tễ với tăng cản từ thần kinh thị trên MRI có liên quan xơ cứng rải rác

Yếu tố phối hợp	OR	KTC 95%	P
Giới nữ + tuổi < 40	3,72	1,18-11,76	0,025
Tăng cản từ TKT + giới nữ	8,52	2,42-30,19	0,001
Tăng cản từ TKT + giới nữ + tuổi ≤ 40	15,00	2,51-92,13	0,004

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm của nhóm bệnh nhân xơ cứng rải rác. Tuổi khởi phát trung bình $31,75 \pm 12,2$, khởi phát dưới 40 tuổi chiếm 75% phù hợp theo y văn. Theo y văn tuổi khởi phát trung bình là 30 tuổi. Một số nghiên cứu dịch tễ gần đây cho thấy tuổi khởi phát có khuynh hướng không thay đổi so với vài thập niên trước như nghiên cứu ở Hàn Quốc⁽⁶⁾ (2013) là $30,4 \pm 9,8$; Malaysia⁽⁷⁾ là $28,6 \pm 9,9$; Thái lan⁽⁸⁾ (2007) là 33 ± 12 ; Việt Nam⁽⁹⁾ (2011) là $32,4 \pm 10,5$.

Tỷ lệ khởi phát ở tuổi ≤ 40 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ khởi phát > 40 tuổi. Tại Bệnh viện đại học Al-Azhar⁽¹⁰⁾ (2019) ghi nhận 84,3% khởi phát trong độ tuổi 18 – 40. Tác giả Nguyễn Văn Tuấn⁽⁹⁾ cũng ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân khởi phát < 40 tuổi cao hơn có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ bệnh nhân khởi phát ≥ 40 tuổi (69,2% so với 30,8%, $p < 0,05$).

Nghiên cứu ghi nhận triệu chứng thường gặp nhất là mờ mắt (58,3%), rối loạn vận động (33,4%). Kết quả này tương đồng với kết quả khảo sát đặc điểm lâm sàng của bệnh trong khu vực Đông Nam Á. Ở Malaysia⁽⁷⁾ (1997) ghi nhận bệnh cảnh lâm sàng thường gặp nhất ở bệnh nhân xơ cứng rải rác là viêm tủy (50%) và viêm thị thần kinh kết hợp với viêm tủy tái phát (53%). Ở Thái lan theo Siritho và cộng sự⁽⁸⁾ (2007) là triệu chứng do tổn thương dây thần kinh thị giác 51%, tiếp theo là tủy sống 26%. Ở Hàn Quốc⁽⁶⁾ (2013) các tổn thương thường gặp nhất là tổn thương tủy ở 78% bệnh nhân và tổn thương thần kinh thị ở 25% bệnh nhân xơ cứng rải rác. Như vậy, viêm thị thần kinh, viêm tủy và phối hợp viêm thị thần kinh-viêm tủy tái phát cũng là bệnh cảnh lâm sàng thường gặp nhất ở các bệnh nhân châu Á nói chung và Đông Nam Á nói riêng.

Nghiên cứu ghi nhận người trẻ < 40 tuổi thường khởi phát với giảm thị lực, người cao tuổi > 40 tuổi thường khởi phát rối loạn vận động nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Y văn ghi nhận các tỷ lệ triệu chứng khởi phát có thể khác nhau theo độ tuổi. Tác giả Su-Hyun Kim⁽⁶⁾ (2013) nhận thấy triệu chứng thị giác

thường gặp hơn ở người trẻ ≤ 40 tuổi (72%) trong khi triệu chứng vận động thường gặp ở người > 40 tuổi (42%). Như vậy, những hiểu biết về triệu chứng khởi phát bệnh chủ yếu ở từng nhóm tuổi giúp chúng ta thiết lập cây chẩn đoán thích hợp để không bỏ sót chẩn đoán.

Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất trong đợt cấp tại thời điểm ghi nhận hồ sơ theo thứ tự là thị lực 100%, thị trường 94,4%, vận động 80,6%, rối loạn cảm giác 80,6%, 19,4% có triệu chứng thất điều, 13,9% triệu chứng thần kinh sọ, 11,1% rối loạn cơ vòng. Kết quả này phù hợp với y văn⁽¹⁾ và tương đồng với các dữ liệu nghiên cứu lâm sàng ở nhiều vùng địa lý khác nhau. Ở châu Á, các nghiên cứu ở Hàn Quốc và Thái lan ghi nhận các triệu chứng vận động, cảm giác và thị giác thường gặp nhất^(6,8).

Sau điều trị đợt cấp 5 ngày bằng corticoid, tỷ lệ các triệu chứng vận động giảm so với trước khi điều trị tuy không có ý nghĩa thống kê (66,7% so với 80,6%, $p = 0,7$), tỷ lệ các triệu chứng cảm giác giảm (44,4% so với 80,6%, $p = 0,104$). Kết quả này của chúng tôi phù hợp với thống kê từ hệ thống dữ liệu quốc tế MSBase với 14.969 bệnh nhân trong thời gian 89.949 bệnh nhân-năm.

Đánh giá sự cải thiện thị lực trước và sau điều trị bằng biểu đồ phân tán thị lực trước và sau điều trị. Trước điều trị, 51 mắt (70,8%) có thị lực < ĐNT 3m; 2 mắt (2,8%) có thị lực trước điều trị ≥ 3/10. Sau điều trị, 55,6% cải thiện thị lực trong đó có 5 mắt (6,9%) cải thiện thị lực được 3 hàng; 44,4% không cải thiện thị lực; không có trường hợp nào giảm thị lực hơn. Các nghiên cứu nhận thấy khiếm khuyết thị giác thường tiến triển trong 1 – 2 tuần đầu sau đó thường bắt đầu hồi phục trong 4 tuần đầu. Teo gai và bạc màu tiến triển trong 4 – 6 tuần. Trong nghiên cứu Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT), 79% bệnh nhân viêm thị thần kinh 1 bên cấp tính cải thiện chức năng thị giác sau 3 tuần và 93% cải thiện sau 5 tuần. 5% - 10% không hồi phục hoàn toàn⁽⁵⁾. Sự phục hồi chức năng thị giác có thể kéo dài hàng tháng⁽¹⁰⁾. Tuy nhiên kết cục về lâu dài là tốt ở phần lớn bệnh nhân viêm thị thần kinh do xơ cứng rải rác^(9,10).

50% mắt có TL < ĐNT 3m xuất hiện từ đợt tái phát thứ 5. Tỷ lệ mắt có TL < ĐNT 3m sau các đợt tái phát 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10 tăng dần lần lượt 12,5%, 32,8%, 46,6%, 65,4%, 71,5%, 82,2%, 100%. Tương tự, 50% bệnh nhân mất sức lao động xuất hiện từ đợt tái phát thứ 4. Tỷ lệ bệnh nhân mất sức lao động xuất hiện sau các đợt tái phát 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10 tăng dần lần lượt 11,1%,

36,5%, 55,2%, 75,1%, 87,6%, 100%. Như vậy tình trạng mất thị lực và mất sức lao động tỷ lệ thuận với số đợt tái phát. Thang điểm tình trạng mất chức năng mở rộng (Expanded Disability Status Scale, EDSS) được công nhận và thường được sử dụng nhất để đánh giá chức năng của bệnh nhân xơ cứng rải rác^(8,9).

Đặc điểm cận lâm sàng. Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ vị trí tổn thương trên cộng hưởng từ theo thứ tự là não 86,1%, thị thần kinh 80,6% và tủy sống 72,2%. Ở cả ba vị trí, tỷ lệ tổn thương mới cao hơn tổn thương cũ có ý nghĩa thống kê. Một nghiên cứu quan sát cắt ngang hồi cứu ở Ả Rập Saudi⁽¹⁹⁾ (KSA) công bố 2017 trên 224 bệnh nhân cũng ghi nhận các đặc điểm tổn thương bệnh xơ cứng rải rác trên cộng hưởng từ tương tự như chúng tôi; trong đó các tổn thương tăng tín hiệu trên T2 ở não chiếm tỷ lệ cao nhất (trong đó trên lều 51,6%, dưới lều 19,5%), kể đến là tủy sống 13,7%, thần kinh thị 3,6%. Và đặc điểm của tổn thương trên cộng hưởng từ có tính đặc trưng và cũng là tiêu chuẩn chẩn đoán hình ảnh học của bệnh là tính chất "rải rác trong không gian" và "rải rác trong thời gian". Nghiên cứu nhận thấy tổn thương trên cộng hưởng từ có tính rải rác theo không gian và thời gian chiếm đa số trường hợp (55,6%) so với rải rác theo không gian (36,1%) và rải rác theo thời gian (8,3%) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,002$).

Các thể bệnh lâm sàng của xơ cứng rải rác. Nghiên cứu ghi nhận thể tái phát-thuyên giảm chiếm tỷ lệ cao nhất 88,9%, còn lại là thể tiến triển thứ phát (11,1%). Không có trường hợp nào thể tiến triển tiên phát. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa thể tái phát-thuyên giảm so với các thể khác ($p = 0,04$). Theo y văn cho thấy thể lâm sàng tái phát-thuyên giảm chiếm phần lớn (khoảng 85%) trong kiểu hình diễn tiến lâm sàng của bệnh xơ cứng rải rác⁽²⁾. Tỷ lệ thể tái phát-thuyên giảm của nghiên cứu ghi nhận (88,9%) cũng tương đương với tỷ lệ này trong y văn. Ở châu Á, nghiên cứu ở Hàn Quốc (2013), ở Hongkong (2016), Thái lan (2007), Việt Nam (2011) cũng cho kết quả tương tự chúng tôi với thể tái phát-thuyên giảm chiếm tỷ lệ 75% - 91%^(6,8,9).

Từ khi phân loại thể lâm sàng mới được công bố năm 2013. Nhiều nghiên cứu về thể lâm sàng được tiến hành để đánh giá lại kiểu hình của bệnh. Ở châu Âu và Bắc Mỹ, dữ liệu từ nghiên cứu có mẫu lớn ở Hoa Kỳ the Therapy Optimization in MS (TOP MS) cho thể tái phát-

thuyên giảm chiếm tỷ lệ cao nhất là 72,2%, kể đến là tiến triển tiên phát 14,8%, tiến triển thứ phát 11,9%. Hội chứng đơn độc lâm sàng chỉ chiếm 0,3%^(8,10). Nghiên cứu tại Bệnh viện đại học Al-Azhar⁽¹⁰⁾ (2019) ghi nhận thể bệnh tái phát-thuyên giảm chiếm tỷ lệ cao nhất (80,3%), hội chứng đơn độc lâm sàng (14,3%), tiến triển thứ phát (4,8%), tiến triển tiên phát (0,8%).

V. KẾT LUẬN

Những bệnh nhân viêm thần kinh thị có biểu hiện thần kinh thị tăng cản từ trên MRI, tuổi ≤ 40 và là nữ giới cần thực hiện MRI sọ não bắt buộc 3 tháng sau để chẩn đoán xác định. Điều trị sớm bệnh xơ cứng rải rác bằng thuốc ức chế miễn dịch để ngừa biến chứng mù và mất sức lao động sớm ở người trẻ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Văn Tuấn** (2015). "Bệnh xơ cứng nhiều nơi và bệnh hủy myelin khác". Điều trị bệnh thần kinh, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia TP.HCM, tr.174-195.
2. **Edwards S., Zvartau M., Clarke H., et al.** (1998). "Clinical relapses and disease activity on magnetic resonance imaging associated with viral upper respiratory tract infections in multiple sclerosis". J Neurol Neurosurg Psychiatry, 64 (6), pp. 736-41.
3. **World Health Organization** (2008), Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008. World Health Organization. Multiple sclerosis international federation, WHO library Cataloguing in publication Data, pp. 1-50.
4. **Atkins E. J., Drews-Botsch C. D., Newman N. J., et al.** (2008). "Management of optic neuritis in Canada: survey of ophthalmologists and neurologists". Can J Neurol Sci, 35 (2), pp. 179-84.
5. **Kale N.** (2016). "Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis". Eye and Brain, 8, pp. 195-202.
6. **Kim S. H., Huh S. Y., Kim W., et al.** (2013), "Clinical characteristics and outcome of multiple sclerosis in Korea: does multiple sclerosis in Korea really differ from that in the Caucasian populations?", Mult Scler, 19 (11), pp. 1493-8.
7. **Tan Chong-Tin** (1988), "Multiple sclerosis in Malaysia", Archives of Neurology, 45(6), pp.624-627.
8. **Siritho S., Prayoonwiwat N.** (2007), "A retrospective study of multiple sclerosis in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand", Can J Neurol Sci, 34 (1), pp. 99-104.
9. **Nguyễn Văn Tuấn** (2011), "Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh xơ cứng rải rác tại Bệnh viện Bạch Mai", Luận án Tiến sĩ Y học, Viện nghiên cứu khoa học Y dược lâm sàng 108.
10. **Mohamed Hussein Hussein, Farouk Aggag Mohamed, Osman Mohamed Wael, et al.** (2019), "Demographic, clinical and paraclinical characteristics of a sample of egyptian multiple sclerosis (ms) patients attending ms clinic in Al-Azhar University Hospitals", Al-Azhar Medical Journal, 48 (4), pp. 387-396.