

ĐỊNH LƯỢNG MẬT ĐỘ SỢI THẦN KINH TRONG BIỂU BÌ TRÊN MẪU SINH THIẾT DA TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH SỢI THẦN KINH NHỎ

Phan Đặng Anh Thư¹, Lê Thị Yến Vy², Hà Kiều Trang³,
Phan Hoàng Phương Khanh⁴, Đặng Hoàng Minh¹, Đặng Trần Quân¹

TÓM TẮT

Giới thiệu: Đánh giá mật độ sợi thần kinh trong biểu bì (Intraepidermal Nerve Fiber Density – IENFD) trên mẫu sinh thiết da ở các bệnh nhân nghi ngờ bệnh thần kinh sợi nhỏ (Small Fiber Neuropathy – SFN), đồng thời mô tả đặc điểm lâm sàng và mối liên quan giữa IENFD với triệu chứng thần kinh cảm giác.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca thực hiện trên 10 bệnh nhân có triệu chứng nghi ngờ SFN. Sinh thiết da được lấy tại vị trí chuẩn, nhuộm hóa mô miễn dịch với marker PGP 9.5. Mật độ sợi thần kinh trong biểu bì được định lượng theo số sợi/mm chiều dài biểu bì và so sánh với giá trị tham chiếu.

Kết quả: Tuổi trung bình của bệnh nhân là $52,8 \pm 17,3$. Giảm mật độ sợi thần kinh trong biểu bì được ghi nhận ở 100% trường hợp. Các bệnh nhân có triệu chứng đau rát, dị cảm và rối loạn cảm giác nhiệt có xu hướng giảm IENFD rõ hơn. Hơn 70 % số trường hợp có bất thường cấu trúc sợi thần kinh kèm theo, sợi thần kinh đứt đoạn hoặc kết hạt.

Kết luận: Định lượng mật độ sợi thần kinh trong biểu bì là công cụ chẩn đoán quan trọng, hỗ trợ xác định bệnh thần kinh sợi nhỏ trong bối cảnh lâm sàng phù hợp. Phương pháp sinh thiết da kết hợp nhuộm PGP 9.5 có giá trị cao trong thực hành chẩn đoán giải phẫu bệnh thần kinh.

Từ khóa: Bệnh thần kinh sợi nhỏ, sinh thiết da, mật độ sợi thần kinh, IENFD, PGP 9.5.

SUMMARY

QUANTIFICATION OF NERVE FIBER DENSITY IN THE EPIDERMIS FROM SKIN BIOPSY SPECIMEN IN THE DIAGNOSIS OF SMALL NERVE FIBER NEUROPATHY

Background: This study assesses intraepidermal nerve fiber density (IENFD) in skin biopsy samples from patients suspected of small fiber neuropathy (SFN), and describes the clinical characteristics and the relationship between IENFD and sensory neurological symptoms.

Methods: A descriptive case series study was conducted on 10 patients with suspected SFN symptoms. Skin biopsies were taken from standard sites and immunohistochemically stained with PGP 9.5. Intraepidermal nerve fiber density was quantified as the number of fibers/mm of epidermal length and compared to reference values.

Results: The average age of the patients was 52.8 ± 17.3 . Reduced intraepidermal nerve fiber density was observed in 100% of the cases. Patients with symptoms of burning pain, paresthesia, and thermal sensory disturbances tend to have a more pronounced decrease in IENFD. Over 70% of cases have associated structural abnormalities of nerve fibers, including nerve fiber beaded or segmented.

Conclusion: Quantifying nerve fiber density in the epidermis is an important diagnostic tool, supporting the identification of SFN in appropriate clinical contexts. Skin biopsy combined with PGP 9.5 staining is highly valuable in the practice of neuropathological diagnosis.

Keywords: SFN, skin biopsy, nerve fiber density, IENFD, PGP 9.5.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thần kinh sợi nhỏ là một dạng rối loạn thần kinh ngoại biên đặc trưng bởi tổn thương các sợi thần kinh nhỏ không có hoặc ít myelin, chịu trách nhiệm dẫn truyền cảm giác đau, nhiệt và chức năng thần kinh tự chủ [1]. Việc chẩn đoán SFN thường gặp nhiều khó khăn do các xét nghiệm điện sinh lý thần kinh tiêu chuẩn có thể cho kết quả bình thường [3]. Trong những năm gần đây, sinh thiết da với định lượng mật độ sợi thần kinh trong biểu bì đã được xem là tiêu chuẩn vàng hỗ trợ chẩn đoán SFN [2]. Sinh thiết da dễ thực hiện, ít xâm lấn và hầu như không có biến chứng. Sinh thiết da có độ nhạy cao hơn so với nghiên cứu dẫn truyền thần kinh cảm giác và sinh thiết dây thần kinh trong chẩn đoán bệnh lý thần kinh sợi nhỏ [3]. Sinh thiết da cung cấp thông tin đặc điểm hình thái và mật độ các sợi thần kinh nhỏ mà các phương pháp sinh lý thần kinh thông thường không thể kiểm tra được [3]. Ngoài ra, sinh thiết da còn được thực hiện để theo dõi sự tiến triển của bệnh lý thần kinh và đánh giá hiệu quả điều trị [2]. Tuy nhiên các nghiên cứu về đặc điểm biểu hiện và mật độ sợi thần kinh trong bệnh thần kinh sợi nhỏ còn hạn chế, hiện tại vẫn chưa có nghiên cứu nào ghi nhận đặc điểm biểu hiện và mật độ sợi thần kinh

¹Đại học Y Dược TP. HCM

²Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM

³Bệnh viện Thống Nhất

⁴Bệnh viện Ngoại thần kinh Quốc tế

Tác giả chịu trách nhiệm chính: Phan Đặng Anh Thư

Email: phandanganhthu@ump.edu.vn

Mã bài: N879

Ngày nhận bài: 1/5/2026

Ngày phản biện khoa học: 30/4/2026

Ngày duyệt bài: 15/6/2026

trong bệnh thần kinh sợi nhỏ tại Việt Nam. Do đó chúng tôi thực hiện đề tài: “Khảo sát đặc điểm biểu hiện PGP 9.5 và mật độ sợi thần kinh trong bệnh thần kinh sợi nhỏ”. Nghiên cứu này nhằm mô phỏng việc ứng dụng kỹ thuật này trong thực hành giải phẫu bệnh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 10 bệnh nhân được giới thiệu với chẩn đoán lâm sàng nghi ngờ bệnh thần kinh sợi nhỏ. Các bệnh nhân này có biểu hiện lâm sàng điển hình của tổn thương sợi thần kinh nhỏ cảm giác bao gồm cảm giác đau rát, nóng rát dị cảm, tê bì và rối loạn cảm giác nhiệt hoặc biểu hiện lâm sàng của thần kinh sợi nhỏ tự chủ bao gồm khô mắt, khô miệng, choáng váng hoa mắt theo tư thế, tiêu chảy, táo bón, tiểu gấp, tiểu khó và các rối loạn chức năng sinh dục. Những trường hợp có bằng chứng bệnh lý thần kinh sợi lớn qua thăm khám lâm sàng (yếu cơ, mất phản xạ gân cơ, thất điều cảm giác sâu) và qua thăm dò chức năng điện sinh lý thần kinh (điện cơ) được loại trừ khỏi nghiên cứu nhằm đảm bảo tính đồng nhất của nhóm đối tượng.

2.2. Phương pháp sinh thiết và xử lý mô

Sinh thiết da được thực hiện bằng dụng cụ sinh

thiết tròn đường kính 3 mm, lấy từ vùng gần đùi (20 cm dưới gai chậu trước) và tại vị trí cẳng chân xa (cách mắt cá ngoài khoảng 10 cm), theo khuyến cáo chuẩn trong đánh giá bệnh thần kinh sợi nhỏ. Mẫu sinh thiết sau khi lấy được cố định và xử lý mô theo quy trình tiêu chuẩn của phòng xét nghiệm giải phẫu bệnh. Các lát cắt mô được nhuộm hóa mô miễn dịch với kháng thể kháng protein gene product 9.5 (PGP 9.5) nhằm làm nổi bật hệ thống sợi thần kinh trong da.

2.3. Định lượng mật độ sợi thần kinh

Mật độ sợi thần kinh trong biểu bì được định lượng bằng cách đếm số sợi thần kinh đi xuyên qua màng đáy biểu bì trên các lát cắt nhuộm PGP 9.5. Kết quả được biểu thị dưới dạng số sợi thần kinh trên mỗi milimét chiều dài biểu bì (sợi/mm). Giá trị thu được được so sánh với các giá trị tham chiếu đã công bố, hiệu chỉnh theo nhóm tuổi và giới của bệnh nhân, nhằm đánh giá mức độ giảm mật độ sợi thần kinh theo tác giả T. Umapathi và cộng sự [10].

Kết quả nhuộm được đánh giá độc lập bởi hai bác sĩ giải phẫu bệnh, dựa trên hình ảnh dưới kính hiển vi quang học. Mật độ sợi thần kinh biểu bì (Intraepidermal Nerve Fiber Density – IENFD) được định lượng bằng cách đếm số sợi thần kinh xuyên qua màng đáy trên mỗi milimét chiều dài biểu bì, theo khuyến cáo của Liên đoàn Thần kinh học châu Âu (EFNS) và Hiệp hội Thần kinh ngoại biên (PNS) [3].

Bảng 1 Mật độ sợi thần kinh trong da (IENF) ở gốc chi và ngọn chi, giá trị quy chuẩn theo nhóm tuổi để sử dụng lâm sàng (T. Umapathi và cộng sự) [10]

Vị trí đo	Nhóm tuổi (năm)	Trung bình (Sai số chuẩn)	Khoảng tin cậy 95%
Ngọn chi (Mắt cá chân)	≤30	16,11 (0,92)	14,28–17,94
	31–40	13,69 (0,89)	11,92–15,47
	41–50	11,60 (0,88)	9,86–13,34
	>50	10,81 (1,24)	8,34–13,28
Gốc chi (Đùi)	≤30	23,89 (1,48)	20,95–26,83
	31–40	20,24 (1,43)	17,39–23,09
	41–50	20,60 (1,41)	17,80–23,40
	>50	21,49 (1,99)	17,52–25,45

Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y Sinh học – Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh phê duyệt theo Quyết định số 3098/ĐHYD-HĐĐĐ ký ngày 22/10/2024.

Kết quả nghiên cứu

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tuổi trung bình

của bệnh nhân là 52,8±17,3; trong đó tuổi mắc bệnh cao nhất là 89 tuổi, thấp nhất là 27 tuổi. Nam giới chiếm tỷ lệ 80% (8/10 trường hợp), cao hơn nữ giới với 20% (2/10 trường hợp). Tỷ lệ mắc bệnh giữa nam : nữ là 4 : 1.

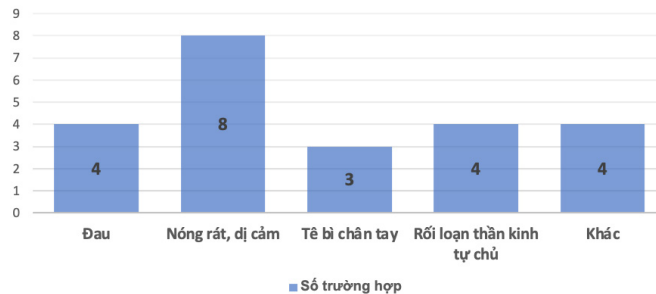
Thời gian khởi phát bệnh trung bình là 17,2

tháng. Chúng tôi ghi nhận 100% các trường hợp có kết quả điện dẫn truyền thần kinh bình thường. Hầu hết các bệnh nhân đều có triệu chứng lâm sàng, các triệu chứng thường gặp là đau, nóng rát dị cảm, tê bì chân tay hay rối loạn thần kinh tự chủ.

Các triệu chứng cảm giác và rối loạn thần kinh tự chủ rất đa dạng. Trong đó, cảm giác nóng rát và

dị cảm là triệu chứng phổ biến nhất, ghi nhận ở 8/10 bệnh nhân (80%). Các biểu hiện khác bao gồm đau (40%), rối loạn thần kinh tự chủ chiếm 40% và tê bì chiếm 30%. Rối loạn thần kinh tự chủ gồm các triệu chứng khô mắt, khô miệng (BN1), hạ huyết áp tư thế, ngất (BN3 và BN5), rối loạn tiêu hóa (táo bón, tiêu chảy xen kẽ) và rối loạn tiết niệu (tiểu khó, tiểu không tự chủ).

TRIỆU CHỨNG CỦA BỆNH THẦN KINH SỢI NHỎ



Đa số bệnh nhân có diễn tiến mạn tính và tăng dần theo thời gian. Đặc biệt có trường hợp BN3 khởi phát cấp tính các triệu chứng tự chủ sau khi kiểm soát đường huyết nhanh (bệnh sợi nhỏ do điều trị).

Về bệnh lý nền và yếu tố nguy cơ, đái tháo đường là nguyên nhân hàng đầu với 4/10 trường hợp bao gồm cả đái tháo đường típ 1 và típ 2. Các nguyên nhân và bệnh phối hợp khác bao gồm: lạm dụng rượu kèm nghi ngờ tự miễn (1 trường hợp), đau xơ cơ (1 trường hợp) và bệnh lý sợi nhỏ vô căn (4 trường hợp).

Bảng 2 Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của bệnh nhân với biểu hiện của PGP 9.5

STT	Tuổi	Giới	Chẩn đoán	Thời gian khởi phát (tháng)	Triệu chứng	IENTF Gốc chi (sợi/mm)	IENTF Ngọn chi (sợi/mm)
1	63	Nam	Bệnh thần kinh sợi nhỏ vô căn	19	Khô mắt, khô miệng, nóng rát ngực	4	0,67
2	64	Nữ	Bệnh đa dây thần kinh sợi lớn và sợi nhỏ	43	Tê lan dần, rối loạn tự chủ	0,77	2,2
3	27	Nam	Bệnh thần kinh sợi nhỏ/Đái tháo đường	8	Hạ HA tư thế, nôn liên tục	4,76	2,8
4	54	Nam	Bệnh thần kinh sợi nhỏ/Đái tháo đường	6	Nóng rát bàn chân đối xứng	1,95	1,5
5	89	Nam	Bệnh thần kinh sợi nhỏ/Đái tháo đường	60	Ngất, rối loạn tiêu hóa	3,2	2,18
6	34	Nam	Bệnh thần kinh sợi nhỏ/Đái tháo đường	12	Đau rất thân mình, tiểu khó	1,8	3,81
7	54	Nữ	Bệnh thần kinh sợi nhỏ vô căn	6	Đau cơ bắp chân, nóng rát	2,5	2,3
8	50	Nam	Bệnh thần kinh sợi nhỏ vô căn	12	Dị cảm bỏng rát tứ chi	4	1,25

STT	Tuổi	Giới	Chẩn đoán	Thời gian khởi phát (tháng)	Triệu chứng	IENTF Gốc chi (sợi/mm)	IENTF Ngọn chi (sợi/mm)
9	51	Nam	Bệnh thần kinh sợi nhỏ/ Đái tháo đường	2	Tê đau, yếu tứ chi	0,8	0,8
10	42	Nam	Bệnh thần kinh sợi nhỏ do rượu. Chẩn đoán phân biệt: Bệnh thần kinh sợi nhỏ do bệnh tự miễn.	4	Bàn chân đỏ, châm chích	4,67	2

Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch với dấu ấn PGP 9.5 cho thấy sự thay đổi rõ rệt về mật độ sợi thần kinh tại các vị trí sinh thiết. Chúng tôi ghi nhận giảm IENFD ở 100% các trường hợp so với trị số bình thường theo độ tuổi và giới tính. Mức độ giảm dao động từ nhẹ đến mất hoàn toàn sợi thần kinh trong biểu bì (như BN1 tại ngọn chi chỉ còn 0,67 sợi/mm).

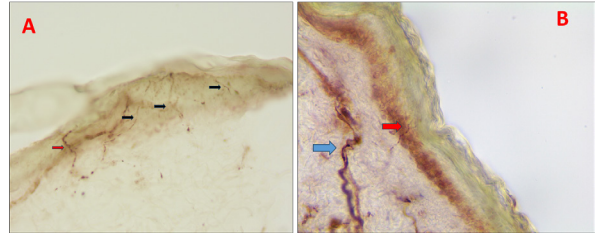
Đa số bệnh nhân có biểu hiện tổn thương phụ thuộc chiều dài, với mật độ IENFD ở ngọn chi thấp hơn đáng kể so với gốc chi. Một số ít trường hợp (BN2, BN6) có sự sụt giảm IENFD không tương xứng giữa hai vị trí, gợi ý tổn thương hạch rễ sau hoặc bệnh lý sợi nhỏ không phụ thuộc chiều dài.

Những bệnh nhân có triệu chứng đau bỏng rát kéo dài thường đi kèm với chỉ số IENFD giảm nặng. Các trường hợp có triệu chứng rối loạn thần kinh tự chủ nặng (BN3, BN5) thường đi kèm với sự sụt giảm IENFD ở cả hai vị trí sinh thiết. Tuy nhiên, có một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân có IENFD nằm sát ngưỡng bình thường nhưng lâm sàng đã biểu hiện triệu chứng nặng, gợi ý tình trạng rối loạn chức năng sợi nhỏ đi trước sự thoái hóa về mặt cấu trúc. Hơn 70 % số trường hợp có bất thường cấu trúc sợi thần kinh kèm theo, sợi thần kinh đứt đoạn hoặc kết hạt.

Hai trường hợp (BN2, BN6) có sự sụt giảm IENFD không tương xứng giữa hai vị trí, gợi ý tổn thương hạch rễ sau hoặc bệnh lý sợi nhỏ không phụ thuộc chiều dài.



Hình 1: Định lượng mật độ sợi thần kinh trong biểu bì (IENTF) của người bình thường ở vị trí gốc chi bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch với kháng thể kháng sản phẩm gen-protein 9.5 (PGP 9.5).



Hình 2: Định lượng mật độ sợi thần kinh trong biểu bì (IENTF) ở bệnh nhân mắc bệnh thần 1

A: vị trí gốc chi; B: vị trí ngọn chi; bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch với kháng thể kháng sản phẩm gen-protein 9.5 (PGP 9.5). Mũi tên màu xanh chỉ sợi thần kinh dưới biểu bì, mũi tên màu đỏ chỉ sợi thần kinh bị kết hạt và mũi tên màu đen chỉ sợi thần kinh bị đứt đoạn.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận độ tuổi trung bình là $52,8 \pm 17,3$, phù hợp với các báo cáo trước đây cho thấy SFN thường khởi phát ở độ tuổi trung niên [2,4]. Tuy nhiên, tỷ lệ nam giới chiếm ưu thế (80%) trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu của Devigili và cộng sự, tỷ lệ giới tính thường cân bằng [4]. Sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu còn hạn chế hoặc do đặc thù bệnh lý nền của các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu.

Triệu chứng nóng rát và dị cảm chiếm tỷ lệ cao nhất (80%), đây là dấu hiệu điển hình của sự tăng kích thích các sợi C và sợi A-delta khi bị tổn thương [4]. Về mặt sinh bệnh học, bệnh thần kinh sợi nhỏ đặc trưng bởi tổn thương các sợi thần kinh cảm giác nhỏ không myelin hoặc ít myelin, chịu trách nhiệm dẫn truyền cảm giác đau và nhiệt, cũng như tham gia điều hòa thần kinh tự chủ [5]. Sự giảm IENFD phản ánh trực tiếp quá trình thoái hóa hoặc mất sợi thần kinh nhỏ trong da, qua đó giải thích các triệu chứng đau rát, dị cảm và rối loạn cảm giác nhiệt thường gặp ở nhóm bệnh nhân này [5].

Đáng chú ý, kết quả định lượng IENFD cho thấy

sự sụt giảm mật độ sợi thần kinh tỷ lệ thuận với mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng cảm giác đau. Ví dụ, BN1 và BN9 có chỉ số IENFD ở ngọn chi cực thấp (< 1 sợi/mm), tương ứng với bệnh cảnh đau bỏng rát kéo dài và mất cảm giác nặng nề. Mối tương quan giữa biểu hiện lâm sàng và giảm mật độ sợi thần kinh trong biểu bì đã được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu và củng cố giá trị chẩn đoán hình thái học của sinh thiết da [10].

Tuy nhiên, nghiên cứu cũng ghi nhận một số trường hợp (BN7) có IENFD giảm nhẹ nhưng lâm sàng rất khó chịu. Hiện tượng này cũng đã được Devigili và cộng sự mô tả, cho thấy IENFD bình thường không hoàn toàn loại trừ bệnh thần kinh sợi nhỏ [4]. Một số giả thuyết được đưa ra bao gồm tổn thương chức năng của sợi thần kinh mà chưa dẫn đến mất sợi rõ rệt về mặt hình thái, đặc biệt trong giai đoạn sớm của bệnh, hoặc sự phân bố tổn thương không đồng đều làm giảm độ nhạy của sinh thiết tại một vị trí đơn lẻ [6]. Điều này nhấn mạnh vai trò của việc phối hợp kết quả sinh thiết da với đánh giá lâm sàng và các thăm dò cận lâm sàng khác hoặc có thể lặp lại sinh thiết da nếu lâm sàng nghi ngờ sau 6 tháng.

Trong nghiên cứu này, việc định lượng mật độ sợi thần kinh trong biểu bì trên mẫu sinh thiết da cho thấy phần lớn các trường hợp nghi ngờ bệnh thần kinh sợi nhỏ có biểu hiện giảm mật độ sợi thần kinh so với giá trị tham chiếu. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây, trong đó sinh thiết da được xem là phương pháp có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán bệnh thần kinh sợi nhỏ, đặc biệt ở những bệnh nhân có triệu chứng cảm giác điển hình nhưng điện sinh lý thần kinh vẫn trong giới hạn bình thường [3,4].

Đái tháo đường chiếm 40% nguyên nhân trong nghiên cứu, khẳng định đây là yếu tố nguy cơ hàng đầu gây tổn thương sợi nhỏ [8]. Tình trạng tăng đường huyết mạn tính gây hoạt hóa con đường polyol, tăng stress oxy hóa và hình thành các sản phẩm glycosyl hóa bền vững (AGEs), trực tiếp hủy hoại các sợi thần kinh không vỏ bao myelin [10]. Trường hợp BN3 là một minh chứng lâm sàng cho hội chứng bệnh thần kinh sợi nhỏ do điều trị. Trường hợp BN10 với tiền sử uống rượu lâu năm và IENFD ngọn chi giảm (2,0 sợi/mm) cho thấy độc tính trực tiếp của ethanol và các chất chuyển hóa lên sợi thần kinh nhỏ, kết hợp với tình trạng thiếu hụt vitamin nhóm B thường gặp ở người nghiện rượu. Chúng tôi ghi nhận 40% trường hợp là vô căn. Điều này tương đồng với y văn thế giới, khoảng 30-50% bệnh nhân SFN không tìm thấy nguyên nhân dù đã tầm soát kỹ [7,10].

Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu có kiểu tổn thương phụ thuộc chiều dài, với IENFD ngọn chi thấp hơn gốc chi. Đây là đặc điểm của quá trình thoái hóa ngược dòng do các sợi thần kinh dài nhất dễ bị tổn thương nhất bởi các yếu tố chuyển hóa [10]. Ngược lại, BN2 và BN6 có biểu hiện giảm IENFD ở cả gốc chi hoặc không tuân theo quy luật giảm dần từ ngọn đến gốc. Điều này gợi ý tổn thương thân tế bào thần kinh tại hạch rễ sau, thường gặp trong các bệnh lý miễn dịch hoặc nhiễm độc hệ thống, thay vì chỉ tổn thương đầu tận cùng.

Vị trí sinh thiết tại cẳng chân xa được lựa chọn trong nghiên cứu này phù hợp với đặc điểm tổn thương phụ thuộc chiều dài sợi thần kinh, là thể thường gặp nhất của bệnh thần kinh sợi nhỏ [3]. Theo các khuyến cáo của Liên đoàn Thần kinh châu Âu (EFNS) và Học viện Thần kinh Hoa Kỳ (AAN), sinh thiết tại vị trí này cho phép phát hiện sớm sự giảm mật độ sợi thần kinh và thuận lợi cho việc so sánh với các giá trị tham chiếu đã được chuẩn hóa theo tuổi và giới [3]. Tuy nhiên, đối với các trường hợp nghi ngờ thể không phụ thuộc chiều dài, sinh thiết tại nhiều vị trí có thể giúp nâng cao giá trị chẩn đoán.

Về mặt kỹ thuật, nhuộm hóa mô miễn dịch với kháng thể PGP 9.5 được xem là tiêu chuẩn vàng trong nhận diện và định lượng sợi thần kinh trong biểu bì [3]. Mặc dù vậy, phương pháp này đòi hỏi quy trình xử lý mô, cắt và đọc tiêu bản được chuẩn hóa nghiêm ngặt. Sự khác biệt về kỹ thuật giữa các phòng xét nghiệm có thể dẫn đến sai lệch trong kết quả định lượng, do đó việc đào tạo và kiểm chuẩn nội bộ đóng vai trò quan trọng trong đảm bảo độ tin cậy của IENFD.

Tuy nhiên, IENFD bình thường không hoàn toàn loại trừ SFN, đặc biệt trong giai đoạn sớm hoặc các thể bệnh ưu thế rối loạn chức năng hơn là mất cấu trúc sợi thần kinh. Kết quả của chúng tôi nhấn mạnh vai trò thiết yếu của sinh thiết da trong chẩn đoán SFN.

Mật độ IENF giảm đã được chứng minh là tương quan chặt chẽ với sự hiện diện của các triệu chứng SFN, đặc biệt là đau thần kinh [4,8]. Tuy nhiên, các nghiên cứu cũng cho thấy mối liên quan này phức tạp hơn là một tương quan nghịch đơn giản. Mặc dù giảm mật độ IENF có thể làm tăng nguy cơ phát triển đau, nhưng nó không phải lúc nào cũng tương quan trực tiếp với cường độ đau [9]. Điều này gợi ý rằng cơ chế của đau thần kinh không chỉ phụ thuộc vào sự mất mát sợi thần kinh mà còn có thể liên quan đến các yếu tố khác như sự tái tổ chức thần kinh hoặc các cơ chế điều biến đau trung ương.

Thêm vào đó, việc sử dụng các giá trị chuẩn là rất quan trọng, vì mật độ IENF được chứng minh là giảm theo tuổi và có thể thấp hơn ở nam giới so với nữ giới [3]. Do đó, mọi kết quả định lượng đều phải được so sánh với các giá trị tham chiếu được điều chỉnh theo tuổi và giới tính để tránh chẩn đoán sai.

Nghiên cứu này không chỉ giới hạn ở việc định lượng IENF mà còn cho thấy tiềm năng của PGP 9.5 trong việc đánh giá toàn diện hơn hệ thống thần kinh da. Cụ thể, việc nhuộm các sợi thần kinh tự chủ quanh tuyến mồ hôi cho phép phát triển một chỉ số mới là Mật độ Sợi Thần kinh Tuyến mồ hôi (SGNFD). SGNFD đã được chứng minh là giảm ở bệnh nhân tiểu đường và tương quan với các dấu hiệu lâm sàng của rối loạn chức năng thần kinh tự chủ [3]. Việc kết hợp cả hai chỉ số IENFD và SGNFD từ cùng một mẫu sinh thiết sẽ cung cấp một bức tranh toàn diện hơn về tổn thương sợi thần kinh nhỏ, bao gồm cả các thành phần cảm giác và tự chủ [9].

Hướng nghiên cứu trong tương lai cần tập trung vào việc xác nhận tính hữu ích của sinh thiết da trong việc phân biệt SFN với các bệnh lý khác có triệu chứng tương tự, như hẹp cột sống thắt lưng hoặc rối loạn tâm thần. Hơn nữa, việc sử dụng sinh thiết da lặp lại có thể đóng vai trò như một biện pháp đánh giá hiệu quả của các liệu pháp điều trị, vì sự tái sinh của các sợi thần kinh có thể đi kèm với sự cải thiện triệu chứng của bệnh nhân.

Một hạn chế của nghiên cứu là chưa phân tích mối liên quan giữa mức độ giảm IENFD và căn nguyên nền của bệnh thần kinh sợi nhỏ, chẳng hạn như đái tháo đường, bệnh lý tự miễn, nhiễm độc hay thể vô căn. Các nghiên cứu trước đây cho thấy mức độ tổn thương sợi thần kinh có thể khác nhau tùy theo căn nguyên và có ý nghĩa tiên lượng cũng như định hướng điều trị. Nghiên cứu còn hạn chế về cỡ mẫu và chưa có nhóm chứng bình thường để thiết lập trị số bách phân vị riêng cho người Việt Nam. Ngoài ra, việc thiếu phối hợp với các xét nghiệm chức năng (như đánh giá cảm giác định lượng QST - Quantitative Sensory Testing) khiến việc đánh giá toàn diện sợi nhỏ còn gặp khó khăn. Do đó, các nghiên cứu tiếp theo với cỡ mẫu lớn hơn và thiết kế theo dõi dọc sẽ giúp làm rõ hơn vai trò của IENFD không chỉ trong chẩn đoán mà còn trong theo dõi tiến triển và đáp ứng điều trị.

Tóm lại, kết quả nghiên cứu cho thấy định lượng mật độ sợi thần kinh trong biểu bì trên mẫu sinh thiết da là một phương pháp có giá trị cao trong hỗ trợ chẩn đoán bệnh thần kinh sợi nhỏ. Tuy nhiên, IENFD cần được diễn giải trong bối cảnh lâm sàng cụ thể và kết hợp với các phương pháp chẩn đoán khác để đạt hiệu quả tối ưu trong thực hành lâm sàng.

V. KẾT LUẬN

Sinh thiết da với định lượng mật độ sợi thần kinh trong biểu bì là phương pháp khả thi và có giá trị cao trong chẩn đoán bệnh thần kinh sợi nhỏ. Việc kết hợp chặt chẽ giữa lâm sàng, sinh lý thần kinh và giải phẫu bệnh là cần thiết để đưa ra chẩn đoán chính xác.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ kinh phí bởi Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh theo Hợp đồng số 120/2024/HĐ - ĐHYD ngày 17/4/2024.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **McArthur JC, Stocks EA, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW.** Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency. *Archives of neurology*. 1998 Dec 1;55(12):1513-20.
2. **Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, et al.** EFNS/PNS Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. *European journal of neurology*. 2010 Jul;17(7):903-e49.
3. **Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al.** The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008 Jul 1;131(7):1912-25.
4. **England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al.** Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). *Muscle Nerve* 39: 106-115, 2009.
5. **Hoitsma E, Reulen JP, de Baets M, et al.** Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. *Journal of the neurological sciences*. 2004 Dec 15;227(1):119-30.
6. **Göransson LG, Mellgren SI, Lindal S, et al.** The effect of age and gender on epidermal nerve fiber density. *Neurology* 2004;62:774.
7. **Goodman BP.** Approach to the Evaluation of Small Fiber Peripheral Neuropathy and Disorders of Orthostatic Intolerance. *Semin Neurol* 2007;27:347-355.
8. **Umapathi, T., Tan, W. L., Tan, N. C., & Chan, Y. H.** (2006). Determinants of epidermal nerve fiber density in normal individuals. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 33(6), 742-746.
9. **Vinik, A. I., Maser, R. E., Mitchell, B. D., & Freeman, R.** (2003). Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes care*, 26(5), 1553-1579.
10. **Sommer C, Lauria G.,** Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy, *Lancet Neurol*, 2007, vol. 6 (pg. 632-42)