VIÊM KHỚP TỰ PHÁT THIẾU NIÊN (M08.0)

I. ĐỊNH NGHĨA

Viêm khớp dạng thấp thiếu niên *(VKDTTN),* hay viêm khớp mạn thiếu niên là một thể lâm sàng của bệnh tự miễn trẻ em, biểu hiện bằng viêm bao hoạt dịch khớp mạn tính ăn mòn sụn khớp và hủy xương dưới sụn. Đây là một trong số các nguyên nhân quan trọng gây tàn phế cho trẻ em. Tổn thương nội tạng ở thể hệ thống thường gây tử vong cao.

II. NGUYÊN NHÂN chưa rõ

Có bốn giả thuyết về sinh bệnh học của bệnh VKDTTN:

- Thuyết nhiễm trùng: vi trùng; virus; mycoplasma
- Thuyết tự miễn
- Thuyết miễn dịch di truyền
- Sau chấn thương *(nhẹ/nặng)* ở chi; kích xúc *(sang chấn tâm lý trong gia đình)*

III. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

Biểu hiện lâm sàng của bệnh VKDTTN rất đa dạng, thay đổi tùy thể lâm sàng.

1. Thể viêm đa khớp *(> 4 khớp):* nữ > nam

- Nhóm RF (+): khởi phát trễ, tổn thương viêm khớp thường nặng, thường kèm ban thấp, nốt thấp, viêm mạch máu, hội chứng Sjogren… Tiến triển thường dẫn tới phá hủy khớp, mất chức năng vận động, tàn phế.
- Nhóm RF (-): khởi phát ở bất kỳ lứa tuổi. Tiên lượng thường nhẹ.

2. Thể viêm ít khớp *(≤ 4 khớp):*

- Type I: nữ > nam; khởi phát < 4 tuổi; ANA (+) 90%; RF (-), có thể có biến chứng viêm mống mắt thể mi (VMMTM). Tiến triển thường tự giới hạn, khớp ít khi bị phá hủy, nhưng trẻ thường bị biến chứng ở mắt, cần được khám đèn khe mỗi 3 tháng/2 năm đầu và mỗi 6 tháng/7 năm kế.
- Type II: nam > nữ; khởi phát > 8 tuổi; RF, ANA (-); có thể có VMMTM. Tổn thương thường ở khớp lớn 2 chân, có thể kèm viêm gân bám ở gót, bàn chân. Một số trường hợp có thể diễn tiến thành viêm cột sống dính khớp thiếu niên về sau.

3. Thể hệ thống

- Đây là biểu hiện tổn thương nội tạng của bệnh VKDTTN (*bệnh Still - Chauffard*), với sốt cao đặc trưng của bệnh, kèm biểu hiện ngoài khớp (*da, mạch máu, tim, phổi, gan, lách, hạch...*). Trong thể này các tổn thương ngoài khớp thường nặng và kéo dài có thể gây tử vong cho trẻ.
- Cần phân biệt với các bệnh: nhiễm trùng huyết, viêm da cơ, viêm đa cơ, Kawasaki, Lupus ban đỏ, bệnh Behcet, bạch huyết cấp…

IV.CẬN LÂM SÀNG

Cần thực hiện khi bắt đầu điều trị và kiểm tra định kỳ trong quá trình điều trị.

1. Phản ứng viêm và miễn dịch công thức máu; tiểu cầu đếm; tốc độ tăng lắng máu; CRP; điện di protein huyết tương; ANA; RF; ASO.

2. Xét nghiệm đánh giá tổn thương xương

- X-quang xương khớp thông thường trước khi bắt đầu điều trị để đánh giá tổn thương xương.
- Siêu âm khớp giúp đánh giá có tràn dịch khớp.

3. XN cần thiết cho chẩn đoán loại trừ *(tùy thuộc vào bệnh cảnh lâm sàng cụ thể)*

- Chọc dò dịch khớp
- Tủy đồ
- Các kỹ thuật hình ảnh khác như xạ hình (*scintigraphie*), chụp cắt lớp (*scanner*), hoặc cộng hưởng từ (MRI) sẽ được chỉ định tùy bệnh cảnh, hoặc để xác định mức độ lan rộng của tổn thương, hoặc để xác định bản chất tổn thương, giúp loại trừ các bệnh lý xương khớp khác.

V. CHẨN ĐOÁN

1. Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định dựa vào một trong hai tiêu chuẩn chẩn đoán sau:

- Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Viêm khớp dạng thấp thiếu niên của Hiệp hội Thấp khớp Hoa Kỳ *(ACR: American College of Rheumatology)* 1982, được bổ sung theo Cassidy.JT 1987.
- Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Viêm khớp mạn thiếu niên của Hiệp hội Chống thấp châu Âu *(EULAR: European League Against Rheumatism)*.
  + Tuổi khởi phát < 16 tuổi.
  + Viêm ≥ một khớp *(sưng hay tràn dịch khớp; hoặc có ≥ 2 dấu hiệu sau: giới hạn biên độ cử động, nhạy cảm hay đau khi cử động và nóng)*.
  + Thời gian viêm khớp ≥ 6 tuần, theo ACR; hoặc ≥ 3 tháng, theo EULAR.
  + Chẩn đoán xác định sau khi loại trừ các bệnh khớp khác ở trẻ em.

2. Chẩn đoán loại trừ cần loại trừ các nhóm bệnh lý sau đây:

- Nhiễm trùng *(virus, vi trùng)*.
- Hậu nhiễm trùng (viêm khớp sau tiêu chảy, hội chứng Reiter, thấp khớp cấp…)
- Loạn sản máu *(bạch huyết cấp, hémophilie, Von Willebrand …)*
- Neoplasm *(neuroblastome, bướu xương nguyên phát)*.
- Không viêm *(đau chi lành tính, bệnh xương khớp di truyền, còi xương…)*
- Bệnh mô liên kết *(Lupus đỏ, Kawasaki, Behcet, viêm mạch máu, viêm đa cơ…)*.
- Viêm khớp thứ phát sau viêm ruột, bệnh vẩy nến…
- Khác: giảm gamma globulin máu, sarcoidosis…

VI. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc

- Điều trị phù hợp với cơ chế bệnh sinh:
  "Chống viêm tích cực để ngăn ngừa phản ứng viêm tiến triển gây hủy xương sớm và tổn thương phủ tạng. Ức chế miễn dịch để giảm tái phát".
- Bảo tồn chức năng khớp và điều trị các triệu chứng ngoài khớp.

- Tâm lý trị liệu cho gia đình và bệnh nhi để có sự cộng tác tốt với thầy thuốc, giúp trẻ an tâm điều trị, học tập, để có một cuộc sống gần như bình thường.
- Cần có sự phối hợp của nhiều chuyên ngành: khớp nhi, chỉnh hình nhi, phục hồi chức năng, mắt, học đường, xã hội,…

2. **Thuốc điều trị** việc chọn lựa thuốc điều trị cần dựa trên các dữ kiện sau:
   - Mức độ nặng của phản ứng viêm
   - Mức độ tăng đáp ứng miễn dịch
   - Mức độ tổn thương xương

Thuốc điều trị triệu chứng bao gồm các thuốc kháng viêm tác dụng nhanh.

KHÁNG VIÊM KHÔNG CORTICOID (NSAIDs)

- Chỉ định: VKDTTN có phản ứng viêm tăng nhẹ hoặc vừa, tổn thương khớp khu trú, chưa có tăng globulin miễn dịch, chưa có tổn thương xương.
- Các NSAIDs đều có hiệu qủa kháng viêm tương đương nhau, do đó việc lựa chọn loại thuốc nào tùy thuộc sự dung nạp của bệnh nhi, hiệu quả điều trị trên mỗi cá thể, và điều kiện kinh tế.
- Tránh lạm dụng NSAIDs *(tránh phối hợp NSAIDs; chỉ đổi sang NSAIDs khác khi thuốc đang dùng không hiệu quả, nhưng với điều kiện phản ứng viêm không tiến triển nặng hơn).*
- Các NSAIDs được chỉ định cho trẻ em:
  + Aspirin: 75-100 mg/kg/ngày, chia 4 lần
  + Naproxen: 15-20 mg/kg/ngày, chia 2 lần
  + Ibuprofen: 35 mg/kg/ngày, chia 3-4 lần

CORTICOID

- Chỉ định:
  + Thể hệ thống với tổn thương phủ tạng
  + VKDTTN có phản ứng viêm tiến triển nặng, không khống chế được bằng NSAIDs
  + VKDTTN có biến chứng viêm mống mắt thể mi/viêm màng bồ đào
- Thuốc:
  + Prednisone: liều tấn công 1-2 mg/kg/ngày, đối với trẻ < 20 kg *(liều tối đa không quá 60 mg/ngày, đối với trẻ > 30 kg)*, uống buổi sáng.
  + Methyl prednisolone *(Solumedrol)*: chỉ định trong trường hợp phản ứng viêm tiến triển nặng không khống chế được bằng Corticoid uống tấn công, hoặc những trường hợp có tổn thương phủ tạng nặng đe dọa sinh mạng trẻ. Liều 3-5 mg/kg/ngày *(trường hợp nặng có thể dùng tới liều 10-20 mg/kg/ngày)*, TTM trong 3-5 ngày, sau đó chuyển sang prednisone uống.
- Thời gian điều trị:
  + Trong đợt cấp, corticoid được dùng với liều tấn công cho tới khi phản ứng viêm giảm *(hết sốt, hết đau khớp và tốc độ lắng máu giờ đầu giảm < 50 mm).* Thời gian tấn công thay đổi tùy đáp ứng của phản ứng viêm trên lâm sàng và cận lâm sàng, nhưng không nên kéo

dài > 4 tuần. Đối với các trường hợp đáp ứng kém với Corticoid tấn công nên phối hợp sớm điều trị cơ bản.

+ Sau đợt cấp, corticoid được giảm liều dần (*tốc độ giảm liều tùy thuộc vào sự cải thiện nhiều hay ít của phản ứng viêm)* và thay thế dần bằng NSAIDs sau đó.

- Khángcorticoid: hiện tượng kháng corticoid không liên quan với độ nặng của bệnh, cũng như vấn đề dùng thuốc *(liều lượng, thời gian),* nhưng có liên quan mật thiết với cơ địa của bệnh nhi *(đột biến gen tạo ra thụ thể glucocorticoid bất thường, hoặc có sự hiện diện kháng thể kháng lipocortin).* Do đó, không có phác đồ cứng nhắc đối với cortico liệu pháp trong bệnh khớp. Đối với các trường hợp có biểu hiện kháng corticoid, nên phối hợp sớm thuốc ức chế miễn dịch mạnh.

Thuốc điều trị cơ bản

THUỐC THAY ĐỔI DIỄN TIẾN BỆNH (DISEASE MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS, DMARDS)

- Chỉ định:

Khi phản ứng viêm tiến triển mạnh, đáp ứng kém với thuốc kháng viêm tác dụng nhanh, gây nguy cơ hủy xương sớm do viêm; hoặc VKDTTN đã có tổn thương xương.

Thuốc:

- ***Sulfasalazine (SZP)***
  + Thời gian bắt đầu có tác dụng từ 1-3 tháng, do đó thuốc cần được phối hợp với kháng viêm tác dụng nhanh *(Corticoid/NSAIDs)* trong giai đoạn viêm cấp. Hiệu qủa điều trị tốt khi tổn thương xương nhẹ *(< GĐ II)* và phản ứng viêm tăng vừa, khu trú. Thuốc cũng tỏ ra có hiệu quả ở thể ít khớp với viêm cột sống dính khớp.
  + Liều và cách cho thuốc: SZP được cho theo phương pháp giải mẫn cảm với liều tăng dần mỗi tuần từ 250-500 mg, cho đến khi đạt tổng liều 50mg/kg/ngày *(hoặc có thể dừng lại ở liều thuốc tỏ ra có hiệu quả trên lâm sàng).*
  + Chống chỉ định dùng SZP ở bệnh nhân có dị ứng với salicylate hoặc sulfonamide.
  + Không phối hợp SZP với corticoid trong giai đoạn cấp của VKDTTN thể hệ thống.
  + Trong quá trình điều trị cần theo dõi sát các tác dụng phụ của thuốc, cần kiểm tra mỗi tháng/3 tháng đầu, sau đó mỗi 3 tháng một lần các XN: SGOT, PT; TQ, TCK; CTM; VS; TPTNT,…
- ***Methotrexate (MTX)***

Chỉ định trong các trường hợp VKDTTN kháng trị, hoặc phụ thuộc Corticoid. Ngoài ra, thuốc cần được chỉ định sớm ở các trường hợp VKDTTN có phản ứng viêm tiến triển nặng kèm tăng đáp ứng miễn dịch dịch thể mạnh và kéo dài, hoặc VKDTTN có tổn thương xương nặng.

+ *Liều lượng và cách cho thuốc:* MTX tỏ ra có hiệu qủa với liều thấp 10 mg/m^2/1 tuần. Cá biệt có thể tăng đến 1 mg/kg *(1 lần trong tuần, uống vào ngày giờ nhất định).*
+ *Phối hợp thuốc:*
  - Corticoid là thuốc phối hợp tốt với MTX, trong giai đoạn tấn công dùng liều 1-2 mg/kg/ngày, giảm liều dần và duy trì với liều thấp 7,5 mg/ngày trong một thời gian dài trước khi ngưng corticoid. MTX có thể tiếp tục sử dụng lâu dài sau khi hiệu quả điều trị đạt được *(từ 3-6 tháng kể từ lúc bắt đầu sử dụng),* nhưng cần theo dõi sát các tác dụng phụ của thuốc như viêm dạ dày, phát ban, độc gan, viêm phổi kẻ, ức chế tủy xương,... để gián đoạn thuốc kịp thời.
  - Phối hợp MTX và NSAIDs không có lợi vì NSAIDs làm giảm hoạt tính của MTX, đồng thời MTX làm tăng tác dụng độc của NSAIDs trên thận. Nếu cần thiết phải phối hợp, nên ngưng NSAIDs 24 giờ trước khi uống MTX. Aspirine không nên phối hợp với MTX vì làm giảm nồng độ MTX trong máu vào giờ thứ 3 sau khi uống, do đó làm giảm hiệu quả trị liệu của MTX.

Thuốc ức chế miễn dịch

Ngoài methotrexate là thuốc ức chế miễn dịch được cơ quan đăng kiểm dược phẩm của Mỹ *(FDA)* coi như một thuốc chống thấp khớp làm thay đổi diễn tiến của bệnh *(DMARDs),* được sử dụng rộng rãi trong điều trị một số bệnh lý khớp ở người lớn và trẻ em. Một số thuốc ức chế miễn dịch mạnh khác như cyclosporine A, azathioprine, cyclophosphamide,... cũng được chỉ định khi có những biến chứng nặng đe dọa sinh mạng trẻ như: hội chứng thực bào tế bào máu, hội chứng đông máu nội mạch lan tỏa, viêm mạch máu *(đặc biệt viêm mạch máu phổi gây cao áp phổi, dẫn đến biến chứng suy tim, sốc tim)*, biến chứng thoái hóa tinh bột *(Amyloidose)* ở các phủ tạng *(đặc biệt ở thận),...*

- Điều trị nâng đỡ

Vật lý trị liệu và phục hồi chức năng; tâm lý liệu pháp; chế độ dinh dưỡng hợp lý.

VII. THEO DÕI VÀ TÁI KHÁM

- ***Trong giai đoạn cấp***

Cần theo dõi đáp ứng của phản ứng viêm trên lâm sàng, cận lâm sàng *(sốt, sưng đau khớp, tổn thương ngoài khớp, VS, điện di protein huyết tương)* và tác dụng phụ của thuốc để điều chỉnh trị liệu kịp thời.

- ***Trong giai đoạn duy trì***
  + VKDTTN là một bệnh lý mạn tính, do đó bệnh nhi cần được theo dõi, tái khám lâu dài trong nhiều năm để duy trì chế độ điều trị hợp lý, nhằm mục đích ngăn chặn phản ứng viêm tiến triển gây phá hủy khớp, và tổn thương phủ tạng.
  + Theo dõi còn nhằm phát hiện và điều trị kịp thời các biến chứng của bệnh và tác dụng phụ của thuốc.