

# CHƯƠNG 19. BỆNH THÁP

HOÀNG TRỌNG KIM

PHẠM NGUYỄN VINH

ĐẶNG THỊ THÚY ANH

1. SƠ LƯỢC LỊCH SỬ BỆNH THÁP :.....	500
2.DỊCH TẾ HỌC : .....	502
3.NGUYÊN NHÂN VÀ SINH LÝ BỆNH : .....	503
3.1. Nguyên nhân : .....	503
3.2. Sinh lý bệnh : .....	503
4.GIẢI PHẪU BỆNH :.....	509
5.LÂM SÀNG : <b>510</b>	
5.1. Các triệu chứng chính : .....	510
5.1.1. Viêm khớp: .....	510
5.1.2. Viêm tim .....	510
5.1.3. Múa vòn (Chorée de Sydenham): .....	512
5.1.4. Nốt dưới da Meynet.....	513
5.1.5. Hồng ban vòng .....	513
5.2. Các triệu chứng phụ : .....	513
6.CẬN LÂM SÀNG: .....	<b>513</b>
6.1. Những dấu hiệu nhiễm LCK βA :.....	514
6.2. Các dấu hiệu chứng tỏ tình trạng đang viêm :	
514	
6.3. Các dấu hiệu của tổn thương ở tim : .....	514
7.CHẨN ĐOÁN : <b>515</b>	
7.1. Chẩn đoán xác định : .....	515
7.2. Chẩn đoán phân biệt: Bệnh thấp cần phân biệt với : .....	516
7.3. Các thể lâm sàng của bệnh thấp: .....	517
8.DIỄN TIỀN - TIỀN LUỢNG : .....	<b>518</b>
9.DIỀU TRỊ : <b>519</b>	
9.1. Biện pháp điều trị chung : .....	519
9.2. Kháng sinh liệu pháp : Tiêu diệt LCK ở họng - hầu bằng <sup>1,2,6,8,9,10,12,14</sup> : .....	519
9.3. Kháng viêm liệu pháp : .....	519
9.3.1. Viêm khớp : .....	520
9.3.2. Viêm tim nhẹ hoặc trung bình : .....	520
9.3.3. Viêm tim nặng, có suy tim, có lớn tim ..	520
9.4. Điều trị suy tim :.....	520
9.5. Điều trị múa vòn : .....	521
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	<b>521</b>

Bệnh thấp (Rheumatic fever) hay Sốt thấp cấp (Acute Rheumatic Fever) là một bệnh tự miễn, xảy ra sau viêm họng do liên cầu khuẩn tan huyết béta nhóm A (LCK βA). Bệnh thấp có tính cách hệ thống, gây tổn thương ở mô liên kết của nhiều cơ quan, đặc biệt ở tim, khớp, hệ thần kinh, mạch máu, da và tổ chức dưới da ... Biểu hiện lâm sàng của bệnh thấp tim tạo thành bệnh cảnh chung của nhiều cơ quan, mà trong đó tổn thương ở tim là nguy hiểm nhất, có thể gây tử vong trong đợt viêm tim cấp tính, hoặc để lại di chứng vĩnh viễn ở van tim làm cho bệnh nhân trở thành tàn tật suốt đời. Thấp là nguyên nhân hàng đầu của các bệnh tim mắc phải ở trẻ em và người lớn trẻ tuổi ở các nước đang phát triển <sup>1,2,3,4,5</sup>.

## 1. SƠ LƯỢC LỊCH SỬ BỆNH THÁP :

Bệnh thấp (Rheumatic disease) được 18 môn đồ của Hippocrates dùng để chỉ một số bệnh có liên quan đến khớp vào thế kỷ thứ 4 trước dương lịch <sup>21</sup>.

Đến thế kỷ thứ 17 một Thầy thuốc ở Paris là Guillaume Baillou (1558 - 1616) dùng từ "Thấp" (Rhumatism) để gọi một hội chứng toàn thân mà trong đó có tổn thương cơ xương khớp <sup>1,2,21</sup>.

Trong thời kỳ 1683 -1685 Thomas Sydenham ở Anh đã mô tả các triệu chứng để phân biệt Bệnh thấp cấp ( Acute Rheumatism ) với thống phong (Gout) <sup>1,2,21</sup>. Đến năm 1686, mặc dù chưa biết là bệnh thấp có thể gây tổn thương ở tim, Sydenham đã mô tả rất rõ chứng múa vòn, mà lúc

đó ông gọi là Múa thánh Vitus ( Vitus dance ) và ngày nay gọi là múa vòn Syndenham (Syndenham's Chorea ) <sup>1,2,21</sup>

Năm 1761 Morgagni ở Ý, mô tả các tổn thương ở van tim khi mô các bệnh nhân mà trước khi chết đã có triệu chứng thấp tim cấp <sup>1,2</sup>

Về lâm sàng, năm 1808 David Dundas ở Luân đôn mô tả rất chi tiết triệu chứng suy tim ở 1 người bị đợt thấp tim cấp và gọi đó là Rheumatic fever <sup>21</sup> Năm 1810 David Dundas mô tả nốt dưới da do thấp (subcutaneous nodules) <sup>21</sup> Năm 1819 sau khi Laennec phát minh ra ống nghe, các triệu chứng nghe được ở tim do thấp tim gây ra được nhiều người đề cập tới <sup>1,2</sup>

Năm 1840 Jean Baptiste Bouillaud ở Paris mô tả các tổn thương ở khớp và các tổn thương xơ hóa ở tim kèm với sốt cao và gọi đó là Thấp khớp cấp (Rhumatisme Articulaire Aigu : RAA mà các tác giả người Pháp thường gọi là bệnh Bouillaud ) <sup>21</sup>

Trong suốt thế kỷ 19, nhiều tác giả ở Châu Âu nhận xét về bệnh thấp một cách tản漫, rời rạc, mỗi người chỉ nói về một khía cạnh của bệnh thấp, cho đến 1886, Cheadle ở Anh gom lại và nêu lên đầy đủ các biểu hiện chính của bệnh thấp như ngày nay là Viêm tim, viêm đa khớp, múa vòn, hòng ban vòng và nốt dưới da <sup>1,2</sup>.

Đến đầu thế kỷ 20, Aschoff mô tả các tổn thương đặc hiệu ở cơ tim là nốt Aschoff vào năm 1904 và sau đó chứng minh sự liên hệ giữa bệnh thấp và tiền sử viêm họng do LCK βA <sup>1,2,4,21</sup>. Quan điểm này được củng cố vào năm 1931 bởi các nghiên cứu về vi khuẩn học và dịch tễ học của Collin ở Anh và Coburn ở Mỹ <sup>1,2</sup>.

Năm 1939, Coburn và Moore dùng kháng sinh để điều trị viêm họng do LCK βA đồng thời ngừa được thấp tim tái phát . Sau đó, Wannamaker thành công trong việc phòng ngừa đợt thấp đầu tiên bằng cách điều trị viêm họng do LCK βA bằng Pénicilline. Từ đó mọi người công nhận thấp tim là hậu quả của viêm họng do LCK βA gây ra <sup>1,2</sup>.

Bernard Comroe và Joseph Hollander là 2 người đầu tiên đã dùng 2 từ mới là "Chuyên gia về thấp" (Rheumatologist) vào năm 1940 và " Ngành thấp học" ( Rheumatology) vào năm 1949 <sup>21</sup>

Năm 1954. Uỷ ban chuyên trách về bệnh thấp được thành lập bởi Tổ chức y tế thế giới để chuyên lo về việc nghiên cứu và tổ chức phòng chống bệnh này cho trẻ em trên toàn cầu.

Trước 1970, bệnh thấp đã bị xếp chung vào một khối với các bệnh có biểu hiện ở tim và khớp như viêm cơ tim do Virus, viêm đa khớp dạng thấp, Lupus đỏ lan tỏa ...

Sau thập niên 70, nhiều công trình nghiên cứu chuyên sâu về mọi lĩnh vực của bệnh thấp đã được báo cáo trong những Hội nghị thế giới về thấp tim và các bệnh van tim hậu thấp <sup>4</sup> và các tiến bộ về vi trùng học, dịch tễ học, miễn dịch học ... đã xác định rõ nguyên nhân của thấp tim là hậu quả của viêm họng do LCK βA, và từ đó thấp tim được tách riêng là một bệnh độc lập <sup>1,2,4</sup>

Cho đến ngày nay, khi mà nguyên nhân và sinh lý bệnh của bệnh thấp gần như đã được biết tương đối rõ <sup>1,2,8</sup>, khi mà công tác điều trị và phòng ngừa bệnh thấp đã có kết quả khá tốt và tần

xuất bệnh thấp đã giảm còn rất thấp ở các nước kỹ nghệ hóa, thì bệnh thấp và di chứng van tim hậu thấp vẫn còn rất phổ biến, đe dọa tính mạng và sức khỏe của trẻ em ở các nước đang phát triển, trong đó có Việt Nam<sup>1,2,3,4,5</sup>.

## 2. DỊCH TỄ HỌC :

Thấp là bệnh của trẻ em, mặc dù các di chứng ở tim kéo dài suốt đời. Theo Tổ chức Y tế thế giới, mỗi năm trên toàn cầu, có 20 triệu trẻ mới mắc bệnh thấp và 0,5 triệu trẻ chết vì thấp tim<sup>4</sup>.

Tần xuất bệnh thấp không phụ thuộc vào giới tính, chủng tộc, quốc gia, nhưng tùy thuộc nhiều vào lứa tuổi, theo mùa, môi trường, điều kiện sống, kinh tế, văn hóa, xã hội ...<sup>1,2,5,8</sup> Lứa tuổi thường bị nhiều nhất là 5 - 15 tuổi. Bệnh dễ phát vào mùa đông và mùa xuân, lúc thời tiết còn lạnh và ẩm. Môi trường sống kém vệ sinh, điều kiện ăn ở chất chội, đông người, nghèo khổ, thiếu ăn, mức sống thấp, vệ sinh cá nhân kém, thiếu chăm sóc sức khỏe ban đầu, không có bảo hiểm y tế ... là các yếu tố làm cho bệnh thấp ở các nước nghèo đang phát triển cao hơn ở các nước đã công nghiệp hóa<sup>1,2,4,8</sup>.

Ngoài các yếu tố dịch tễ kinh điển đã nêu trên, trong thập niên 1980 ở Mỹ có những trận dịch nhỏ làm cho tần xuất của bệnh thấp tăng lên cao ở các bang Utah và Ohio, đã khiến cho các nhà dịch tễ học nghiên cứu sâu thêm và thấy rằng tần xuất bệnh thấp còn liên hệ nhiều đến khả năng gây thấp (rheumatogenicity) của các chủng LCK βA, vì trong những trận dịch này người ta đã phân lập được các chủng liên cầu có nhóm Protein M 1, 3, 5, 6, 18 có độc lực cao và có đặc điểm gây nhầy (mucoid) trên môi trường cây<sup>1,4,5,8</sup>.

Về dịch tễ học, theo báo cáo hàng năm của Tổ chức Y tế thế giới<sup>4</sup> thì:

- Tần xuất bệnh thấp năm 1972 ở Thụy Điển là 0,2/100.000 trong khi ở Iran là 100/100.000.
- Thấp tim cấp mới mắc ở học sinh từ 5 - 15 tuổi năm 1981 ở Mỹ là 5/100.000 và ở Rhode Island là 2/100.000, trong khi ở Algeria là 3.000/100.000 và Trung Quốc là 1.500/100.000.
- Tỷ lệ tử vong trên 100.000 dân do thấp tim cấp và di chứng van tim hậu thấp năm 1988 ở Mỹ là 0 và 2,5, ở Nhật là 0 và 1, ở Trung Quốc là 0,4 và 8,2, ở Ai Cập là 0,7 và 8,1.
- Ở Việt Nam, tần suất của bệnh thấp ở Hà Nội và một số tỉnh miền Bắc từ năm 1961 – 1993 là 1,3 – 394/1000<sup>2,3</sup> và ở quận 1, TP.HCM năm 1993 là 2,23/1000<sup>2</sup> và cả TP.HCM năm 2001 là 2,43/1000<sup>23</sup>.

Đó là tần suất của bệnh thấp ở trẻ em đang sống trong cộng đồng. Còn trong 2 Bệnh viện Nghiên cứu I và II, hiện nay 26 – 46% tổng số trẻ bị bệnh tim nằm điều trị là do thấp tim cấp và di chứng van tim hậu thấp<sup>2</sup> gây ra.

### **3. NGUYÊN NHÂN VÀ SINH LÝ BỆNH :**

#### **3.1. Nguyên nhân :**

Thấp là hậu quả của viêm họng - hầu do LCK βA. Tuy không trực tiếp gây bệnh, vì chưa bao giờ người ta tìm thấy LCK βA ở tim, thận, khớp... nhưng có nhiều bằng chứng hiển nhiên để chứng minh rằng liên cầu đó đã gây ra bệnh thấp, vì :

- **Trên lâm sàng :** bệnh thấp thường xảy ra 1- 2 tuần sau viêm họng do LCK βA. Nếu không điều trị, khoảng 3% số trẻ bị viêm họng này sẽ bị bệnh thấp<sup>1,4,5</sup>.
- **Về dịch tễ :** những yếu tố dịch tễ nào làm tăng tần xuất của viêm họng do LCK βA cũng làm tăng tần xuất của bệnh thấp. Quần thể nào có tỷ lệ viêm họng do LCK βA cao thì cũng có tỷ lệ thấp tim cao.
- **Về miễn dịch học :** người ta đã đo được các kháng thể kháng LCK βA trong máu của những bệnh nhân bị thấp tim. Các kháng thể này tăng cao trong đợt thấp tim cấp và xuống thấp khi hết đợt viêm<sup>1,2,4,5</sup>.
- **Về điều trị và phòng ngừa :** dùng Penicilline để điều trị hoặc ngừa được viêm họng do LCK βA sẽ ngừa được bệnh thấp<sup>1,2,4,6,8,14,16,18,20</sup> là bằng chứng hùng hồn nhất để bảo vệ cho quan điểm thấp là hậu quả của viêm họng do LCK βA

#### **3.2. Sinh lý bệnh :**

Năm 1858, Syndenham và Boerhaave đưa ra thuyết Thể dịch cho rằng sự hiện diện của một chất lạ trong máu gây ra bệnh thấp<sup>7</sup>. Trong thế kỷ 19 và 20 có nhiều thuyết khác ra đời để giải thích bệnh thấp tim như thuyết Nhiễm trùng của Klebs và Lion, thuyết Thuyên tắc của Holop và Hueter, thuyết Giống nhau về cấu trúc của Mô tim và Mô khớp của Bouillaud và Trouseau, thuyết Nhiễm độc do độc tố của LCK βA gây tác hại cho cơ tim<sup>1,2</sup>... nhưng qua thời gian, không có thuyết nào đứng vững cả.

Đến nay, theo Jonathan R. Carapetis, Malcom McDonald, Nigel J. Wilson viết trong The Lancet tháng 7. 2005, thì vẫn còn một số ý kiến chưa hoàn toàn thống nhất về phương diện sinh học phân tử trong sinh lý bệnh của thấp tim<sup>28</sup>, nhưng nhờ tiến bộ vượt bậc về miễn dịch học, người ta đã giải thích được rất nhiều hiện tượng phức tạp để chứng minh rằng bệnh thấp là một bệnh tự miễn, vì các tự kháng thể, tức là các kháng thể do con người tạo ra để chống lại LCK βA đồng thời cũng tự chống lại các tế bào cơ tim và van tim của chính mình, đã được tìm thấy trong máu bệnh nhân bị thấp tim cấp<sup>1,2,4,5,6</sup>.

Khi xâm nhập vô họng, LCK βA tiết ra khoảng hơn 20 chất có khả năng mang tính kháng nguyên đối với cơ thể con người<sup>9</sup>. Sự hiện diện kháng nguyên này làm cho cơ thể tạo ra các kháng

thể chống lại liên cầu, đồng thời cũng tự chống lại các tế bào của tim, thận, khớp ... vì có sự phản ứng chéo giữa các kháng nguyên của liên cầu với các cơ quan đó.

Về miễn dịch học, có nhiều yếu tố liên quan đến sinh lý bệnh của bệnh thấp như : 1) Vị trí nhiễm LCK, 2) Bản thân LCK  $\beta$ A, 3) Phản ứng chéo giữa kháng nguyên của LCK  $\beta$ A và một số cơ quan của người, 4) Cơ địa di truyền của ký chủ.

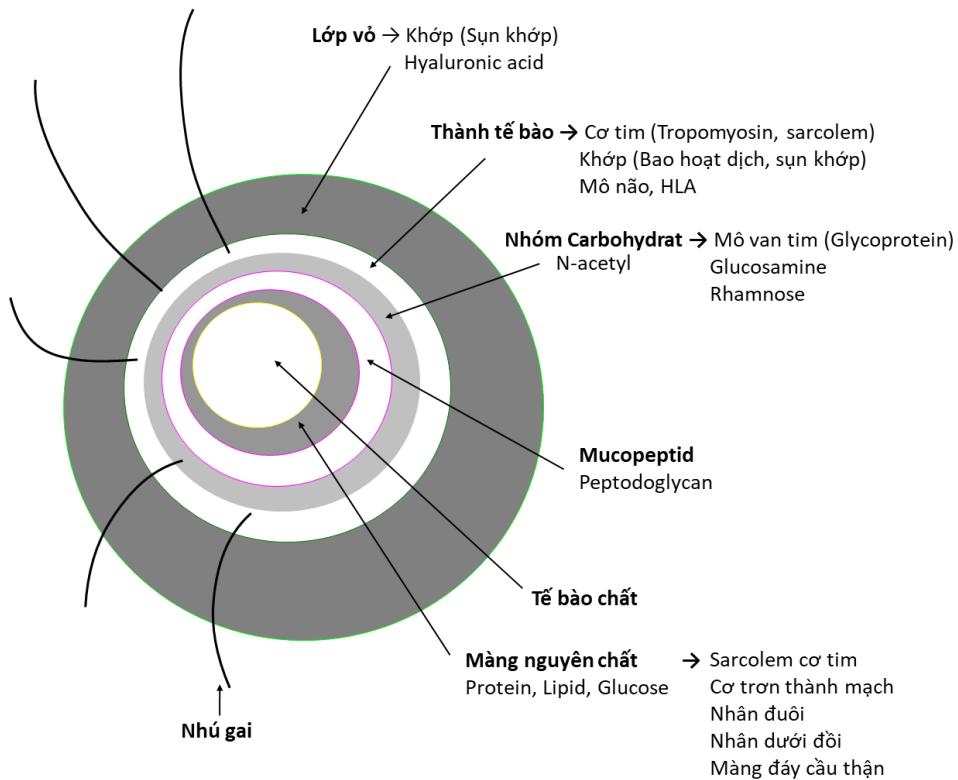
**Vị trí nhiễm LCK** phải là ở họng mới đưa đến bệnh thấp vì tổ chức thượng bì ở họng hầu và các hạch hạnh nhân có cấu trúc của các tế bào dạng lympho có khả năng tạo kháng thể cao và thượng bì ở họng không có lớp mỡ, ít ngăn cản sự thành lập kháng thể kháng tim, nhờ đó lượng ASO tăng cao mới đủ để gây thấp tim. Muốn gây bệnh thấp, LCK  $\beta$ A phải gây viêm họng trước và phải thật sự là viêm họng ( infection ) chứ không phải là ký sinh ( colonization ) ở họng, vì sau phản ứng viêm nồng độ kháng thể kháng LCK mới tăng cao, đủ để gây bệnh thấp. Muốn gây viêm họng, trước hết LCK  $\beta$ A phải bám dính vào tế bào thượng bì của họng nhờ các sợi lông ngắn không di động gọi là Fimbrae. Trên các Fimbrae có chất Lipotocheic acid giúp LCK  $\beta$ A bám vào tế bào họng. Nhờ các Fimbrae mà nó có khả năng gây bệnh. Trên thực nghiệm, khi phá hủy các Fimbrae thì LCK  $\beta$ A mất khả năng gây độc <sup>1,2,8</sup>.

**Bản thân của LCK  $\beta$ A :** không phải tất cả, mà chỉ có một số chủng LCK  $\beta$ A có cấu trúc đặc biệt, có khả năng gây thấp (rheumatogenicity) cao, độc lực (virulence) mạnh mới gây nên bệnh thấp <sup>1,2,5,6,8,10</sup>. Tính gây thấp của một số chủng LCK  $\beta$ A phụ thuộc vào M protein, là một chất có trong cấu trúc của vỏ LCK. Hiện nay có khoảng hơn 80 nhóm huyết thanh M (M serotype) đã được phân lập. Các chủng LCK có tính gây thấp mạnh khác nhau tùy theo quốc gia. Ví dụ như ở Mỹ, các chủng có Protein M 3, 5, 6, 8, 18, 19, 24 đã gây ra trận dịch thấp tim nhỏ ở bang Utah, Ohio trong các năm 1980.

Độc lực của LCK  $\beta$ A phụ thuộc vào chất Hyaluronic acid chứa trong vỏ của nó. Người ta biết chất này nhờ đặc tính bóng nhày (mucoid quality) của các khuẩn lạc (colony) của LCK  $\beta$ A trên môi trường cấy. Các chủng càng bóng nhày càng có độc lực cao, và độc lực càng tăng lúc vi khuẩn sinh sản mạnh, đặc biệt là lúc lây nhanh từ người này sang người khác <sup>1,6,8,9</sup>.

**Phản ứng chéo giữa kháng nguyên của LCK  $\beta$ A và một số cơ quan của người** được nêu lên từ thập niên 1960 đến nay, Angelo Taranta và Milton Markowitz đã tóm tắt trong bảng sau đây:

<b>Kháng nguyên LCK βA</b>	<b>Cấu trúc của người</b>	<b>Tác giả - năm</b>
• Protein M 6 của thành LCK	• Mô não người	• Bronze & Dale, 1993
• Protein M1,5,18 thành LCK	• Protein bao khớp, sụn khớp	• Baird, Bronze, Kraus, 1991
• M protein thành LCK βA	• Tropomyosin, và Sarcolema của cơ tim	• Kaplan, Meyserian, 1962
• Màng tế bào LCK βA	• Sarcolem của tế bào cơ tim	• Zabriskie, Freimer, 1966
• 4 kháng nguyên chuyên biệt chiết xuất từ môi trường acid của LCK βA	• 4 kháng nguyên chuyên biệt của tế bào cơ tim	• Lyampert, 1966
• Polysaccharide của LCKβA	• Glycoprotein tế bào van tim	• Goldstein, 1967
• Hyaluronic acid LCK βA	• Hyaluronic acid và Protein polysaccharide của người	• Sandson, 1968
• Kháng nguyên của màng tế bào của LCK βA	• Tế bào chất tế bào thần kinh nhân não vùng hạ đồi	• Husby, 1976
• Glycoprotein của màng tế bào LCK βA	• Glycoprotein của màng đáy cầu thận	• Markowitz, Lange, 1964
• 3 kháng nguyên chuyên biệt của LCK βA	• 3 kháng nguyên chuyên biệt của thận người	• Holm, 1967



**Hình 19.1 Hình ảnh siêu cấu trúc của liên cầu khuẩn cắt ngang**  
 (Hình vẽ của TS. Vũ Minh Phúc, Phản ứng viêm trong Bệnh thấp  
 Luận án TS Y học, TP HCM năm 2002)

**Cơ địa của ký chủ :** không phải tất cả, mà chỉ có một số người có cơ địa đặc biệt, có đáp ứng miễn dịch quá độ với kháng nguyên của liên cầu khuẩn mới bị bệnh thấp. Yếu tố gia đình và di truyền cũng được đề cập đến khi thấy các cặp song sinh cùng thụ tinh từ một trứng dễ bị thấp gấp 7 lần hơn những song sinh từ 2 trứng khác nhau. Potaroyo 1979 và Zabriskie 1985 thấy tần xuất bệnh thấp tăng cao ở những người có cùng Alloantigen của tế bào lympho B. Những người da trắng có kháng nguyên HLA - DR1 và những người da đen có HLA - DR2, dễ bị thấp hơn những người có nhóm HLA khác. Các nghiên cứu bằng kháng thể đơn dòng cho biết kháng nguyên Alloantigen 883+ của tế bào lympho T hiện diện ở 72% những người bị thấp tim và chỉ có 15% ở người không bị thấp<sup>1,6,8,10</sup>.

**Về miễn dịch học, cả 2 hệ :** Miễn dịch thể dịch và Miễn dịch tế bào đều tham gia vào cơ chế gây bệnh thấp<sup>1,2,8</sup>.

Hiện tượng miễn dịch tế bào được quan sát thấy trong cơ tim của bệnh nhân chết vì thấp tim cấp với sự hiện diện của tế bào lympho gây độc cho cơ tim ( Lymphocytes cytotoxic to human myocardial cells )<sup>1,8</sup>. Đó là các lympho T, phần lớn là lympho T giúp đỡ (T helper lymphocytes ) vì chúng giúp cho lympho B tạo ra kháng thể kháng tim<sup>1,8</sup>.

Hiện tượng miễn dịch thể dịch bao gồm các phản ứng kháng thể - kháng nguyên xảy ra trong bệnh thấp. Trong cấu trúc của vỏ bọc và màng tế bào LCKβA có những chất mang tính kháng

nguyên như M protein, N. Acetyl glucosamine, Rhamnose, Lipoprotein ... kích thích, làm cho cơ thể con người tạo ra các kháng thể chống lại LCK βA, đồng thời chống luôn các tế bào của cơ tim và van tim<sup>1,6,8,10</sup>.

- Kháng nguyên M protein kích thích cơ thể tạo ra 2 kháng thể: 1 là kháng thể ngắn thực bào ( Blocking antibody) có nhiệm vụ kết dính với M protein, giúp cho LCK βA tránh được hiện tượng thực bào, và 2 là kháng thể chống M Protein đặc hiệu ( Type specific antibody), có nhiệm vụ hủy hoại từng loại M protein chuyên biệt của LCK βA. Nhưng về miến dịch học và sinh hóa học, trong phân tử kháng nguyên của M protein có các đoạn ngắn, là nơi để cho các kháng thể gắn vào ( để thành lập phức hợp kháng thể - kháng nguyên ) gọi là Epitope, có cấu trúc hóa học giống y như Tropomyosin của tế bào cơ tim, nên khi cơ thể tạo kháng thể chống lại M protein của LCK thì chống luôn Tropomyosin và gây nên viêm cơ tim do thấp<sup>1,8</sup>.
- Cũng tương tự, N.Acetyl glucosamin và Rhamnose có các Epitope giống như chất Glycoprotein của các tế bào van tim, nên khi cơ thể tạo kháng thể chống 2 chất đó của LCK thì chống luôn tế bào của van tim gây viêm van tim<sup>1,8</sup>.
- Với cùng hiện tượng trên, các Epitope của Lipoprotein trong màng nguyên sinh chất của LCK có cấu trúc giống tế bào của cơ tim và các tế bào của các nhân ở thân não như hạch nền (Basal ganglia) và nhân đuôi (Caudate nucleus), nên khi cơ thể tạo kháng thể chống lại màng nguyên sinh chất của LCK thì chống luôn tế bào cơ tim và các nhân não gây viêm cơ tim và Múa vòn (Chorée de Syndenham)<sup>1,8</sup>.

Tất cả các kháng thể kháng tim này đã được đo trong máu của bệnh nhân bị thấp tim. Các phức hợp kháng thể - kháng nguyên đã được nhìn thấy trên màng của các tế bào cơ tim và van tim của các bệnh nhân chết vì thấp tim, sau khi đã nhuộm miến dịch huỳnh quang và soi trên kính hiển vi điện tử<sup>1,8</sup>. Và về mặt thực nghiệm, người ta cũng đã gây được bệnh thấp cho con thỏ A bằng cách chích huyết thanh của con thỏ B đã gây nhiễm LCK từ trước và huyết thanh đó đã có kháng thể kháng LCK<sup>1,8</sup>.

Tính miến dịch tế bào của thấp tim được chứng minh bằng sự hiện diện của các cytotoxic T lymphocytes, là các tế bào Lympho T gây độc cho tế bào cơ tim, trong các hạt Aschoff, là các tổn thương giải phẫu bệnh lý đặc hiệu của thấp tim. Trên kính hiển vi, hạt Aschoff được cấu tạo bởi các tế bào đa nhân khổng lồ, các thực bào đơn nhân và tế bào lympho, mà đó chính là các lympho T gây độc cho các tế bào cơ tim và van tim, được tìm thấy rất nhiều ở màng các tế bào cơ tim và van tim của những bệnh nhân chết vì thấp tim cấp<sup>1,8</sup>.

Edward Kaplan, Angelo Taranta, Milton Markowitz và Warren Toews đã tóm tắt quá trình sinh lý bệnh của bệnh thấp hậu nhiễm LCK βA như sau<sup>1,8</sup>:

Trong lúc gây viêm họng, một số chủng LCK βA có tính gây thấp mạnh và độc lực cao phóng thích ra chất M protein, N.Acetyl glucomine, Rhamnose, Glycoprotein ... mang tính kháng nguyên, có phản ứng chéo với một số cơ quan của người như tim, thận, khớp, não ...

Cơ thể con người chống lại sự xâm nhập của LCK bằng cách tạo ra các kháng thể. Đó là các Gama globuline đặc hiệu IgG , IgM do các tế bào lymho B của hệ miễn dịch thể dịch sản xuất ra. Một số loại đã được định danh, định lượng và góp phần gây bệnh thấp là các Kháng thể IgG và IgM kháng Myosin cơ tim , kháng Protein tim, kháng Cardiolipin, kháng N acetylglucosamin, kháng vùng dưới đồi, kháng nhân đuôi ... Một số kháng thể khác cũng đã được định lượng, khi chúng tăng cao thì chứng tỏ là đã bị nhiễm LCK, nhưng chưa rõ là có trực tiếp gây bệnh thấp hay không như ASO, AH, ASK, ADB, ANAD ... Sau viêm họng tái phát nhiều lần, lượng kháng thể kháng LCK càng ngày càng tăng.

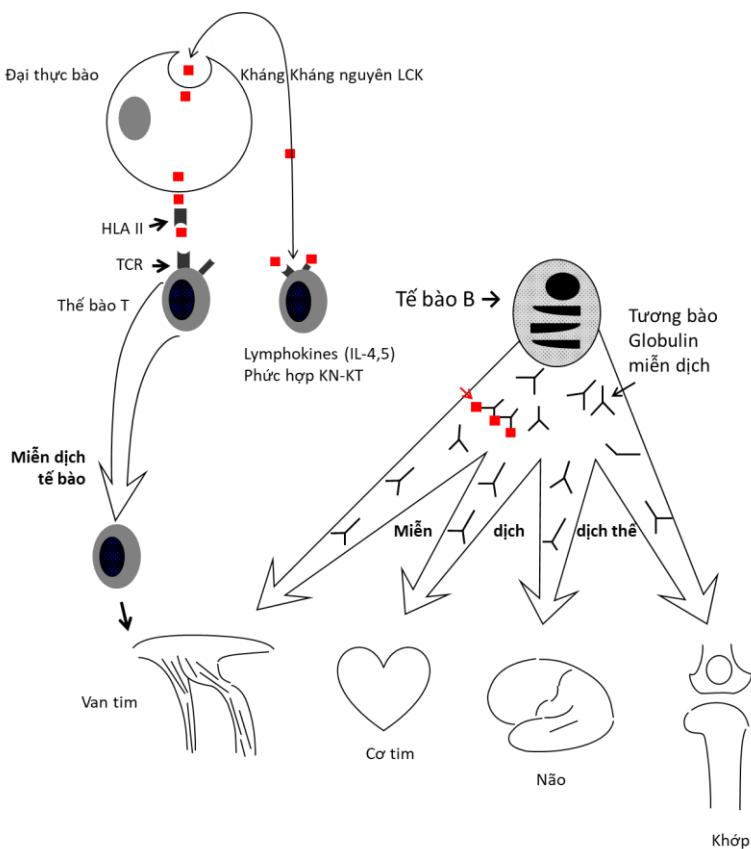
Đồng thời, các lympho T của hệ miễn dịch tế bào cũng bị hoạt hóa, sản sinh ra các dòng lympho T có khả năng gây độc cho tế bào cơ tim và van tim.

Các Epitope của các kháng nguyên của LCK có cấu trúc giống các chất chứa trong màng của các tế bào cơ tim, van tim và nhân não, nên các kháng thể chống LCK đồng thời cũng chống luôn tim, khớp, não ...

Ở tim, các phức hợp kháng thể - kháng nguyên phối hợp với các tế bào lympho T gây độc cho tế bào cơ tim (T lymphocytes cytotoxic to the myocardial cell) gây viêm cơ tim và van tim và để lại di chứng vĩnh viễn <sup>1,8,13</sup> .

Ở não, các kháng thể chống Glycoprotein của LCK βA cũng gắn vào tế bào của các nhân não, nhưng không có sự hiện diện của các lympho T gây độc, nên không gây tổn thương vĩnh viễn, mà chỉ gây rối loạn chức năng tạm thời dưới dạng múa vờn. Trên thực tế người ta cũng nhận thấy phức hợp kháng thể - kháng nguyên (IgG kết hợp với các Epitope của tế bào) cũng chỉ có ở não trong một thời gian rồi biến mất, chứ không lảng đọng lâu dài nhiều năm, như ở màng tế bào của tim <sup>1,8,13</sup> .

Hiện tượng viêm khớp do thấp và hồng ban vòng ở da là do viêm mạch máu, với sự hiện diện của phức hợp miễn dịch lưu hành (Circulating Immune Complex) gây viêm mạch máu, cũng không tồn tại lâu, nên viêm khớp do thấp và hồng ban vòng cũng chỉ thoáng qua và hồi phục hoàn toàn <sup>1,8</sup> .



**Hình 19.2 Sơ đồ Cơ chế bệnh sinh**  
*(Hình vẽ của TS Vũ Minh Phúc, Phản ứng viêm trong bệnh thấp – Luận án TS Y học, TPHCM, 2002)*

#### 4. GIẢI PHẪU BỆNH :

Giải phẫu bệnh lý thường diễn tiến qua 3 giai đoạn :

- Giai đoạn đầu : Sang thương không đặc hiệu và có thể phục hồi, đó là giai đoạn viêm xuất tiết ở các mô liên kết của khớp, tim, phổi ...
- Giai đoạn tồn thương hạt và tạo thành huyết khối, thành lập thê Aschoff.
- Giai đoạn xơ hóa ở các van tim, dây chằng, tạo thành di chứng.

Cả 3 giai đoạn của tình trạng viêm này xảy ra ở các mô liên kết của các cơ quan với mức độ khác nhau :

##### ❖ Viêm tim :

Tim to, mềm, nhão, vách tim bị phù nề và dày, buồng tim giãn rộng. Nội tâm mạc có các nốt nhỏ, sần sùi, lá van bị dày và co kéo, biến dạng, hóa vôi. Các dây chằng bị co rút và dính nhau. Màng ngoài tim bị viêm và tiết dịch<sup>1,2,6,8,9,10</sup>.

Trên vi thể các thê Aschoff là các hạt nhỏ được cấu tạo bởi mô liên kết bị viêm, các sợi collagen bị thoái hóa thành fibrine, mô xung quanh mạch máu nhỏ bị thoái hóa, hoại tử, bị bao quanh bởi các tế bào bạch cầu đơn nhân, thực bào và các tế bào đa nhân khổng lồ<sup>1,6,8,9,10</sup>.

Về miễn nhiễm huỳnh quang thấy có các Immunoglobulines và các bô thể lăng đọng trên các sợi cơ tim, trên mạch máu, ở màng tim <sup>1,6,8</sup>...

❖ **Viêm khớp :**

Mô mềm quanh khớp bị sưng, phù, tiết dịch nhưng không bao giờ hóa mủ, không ăn mòn sụn khớp và không thành các mảng xơ cứng như ở viêm khớp mủ và viêm khớp dạng thấp <sup>1,8,10</sup>.

❖ **Múa vờn Sydenham :** Khảo sát vi thể ở vỏ não, các nhân vùng thân não, hạ đồi, ở tiêu não và vùng nhân xám thấy có hiện tượng viêm mạch máu, thoái hóa tế bào, tắc mạch và nhồi máu ở nhu mô thần kinh <sup>1,8,10</sup>.

❖ **Nốt cục dưới da** Meynet : Khảo sát vi thể thấy phù nề, lăng đọng fibrine và tích tụ các histiocytes, fibroblasts ...

## 5. LÂM SÀNG :

Là một bệnh hệ thống gây tổn thương ở nhiều cơ quan, có nhiều giai đoạn tiến triển khác nhau, nên bệnh thấp rất đa dạng, biểu hiện bằng nhiều thể lâm sàng và rất nhiều triệu chứng khác nhau.

### 5.1. Các triệu chứng chính :

#### 5.1.1. Viêm khớp:

Thường gặp nhất, có ở 75% các bệnh nhân thấp tim ở giai đoạn cấp tính. Viêm khớp thường xảy ra sau 1 - 2 tuần sau viêm họng với sốt, đau họng, nuốt đau, khám thấy họng đỏ, 2 hạch họng nhân sưng to, đỏ, sần sùi <sup>1,2,14,15</sup> ... Có khi không có viêm họng rõ đi trước, mà bệnh nhân vẫn bị viêm khớp, nên cần phải cảnh giác để tránh bỏ sót.

Viêm khớp do thấp có đặc điểm khác với viêm khớp mủ, viêm khớp dạng thấp, lao khớp viêm khớp do siêu vi... Tổn thương ở khớp do thấp tim biểu hiện từ nhẹ, chỉ có đau khớp, đến nặng với 4 triệu chứng : sưng, nóng, đỏ, đau. Thấp khớp thường gây viêm nhiều khớp, khớp lớn như đầu gối, khuỷu, cổ tay, cổ chân . Hiện tượng viêm chỉ thoáng qua, di chuyển nhanh từ khớp này sang khớp khác, không kéo dài, đôi khi có tiết dịch ở khớp với lượng dịch ít, nước trong, chứa albumine và lymphocyte, không bao giờ hóa mủ, tự khỏi sau 5 - 10 ngày, không để lại di chứng, không biến dạng khớp, không cứng khớp, không teo cơ, không giới hạn cử động , trừ lúc khớp đang viêm làm cho bệnh nhân đau không đi được trong vài ngày rồi tự hết dù không điều trị <sup>1,2,6,8,9,10</sup>.

#### 5.1.2. Viêm tim

Là biểu hiện nặng nhất, có thể gây tử vong ở thể viêm tim cấp có suy tim nặng và thường để lại di chứng, tạo thành các bệnh van tim hậu thấp.

Viêm tim thường xảy ra trong đợt thấp cấp lần đầu hay đợt tái phát lần 2, có thể xuất hiện một mình hoặc kèm với các triệu chứng khác ở da, khớp, thần kinh. Không có tương quan về độ nặng giữa viêm khớp và viêm tim <sup>1,2,8</sup>.

Thấp tim đợt cấp có thể gây viêm cơ tim, nội tâm mạc hoặc màng ngoài tim, hoặc cả 3 lớp cùng một lúc <sup>1,2,6,8,9,10,14,15</sup>.

❖ Viêm nội tâm mạc là viêm lớp tế bào nội mạc của tim và các mạch máu lớn, đặc biệt là các van tim bên trái, van 2 lá và van động mạch chủ. Bệnh cảnh không rầm rộ ngay từ đầu, ít gây tử vong ngay, nếu chỉ có viêm nội tâm mạc đơn độc, nhưng thường để lại di chứng nặng là các bệnh van tim hậu thấp như là hẹp, hở, hẹp hở van 2 lá, van DMC ...<sup>1,2,6,8,9,10</sup>

Ở giai đoạn đầu, các triệu chứng cơ năng không đặc hiệu : tức ngực, hơi đau vùng trước tim. Triệu chứng thực thể cũng nghèo nàn : nhịp tim nhanh, tiếng tim hơi mờ ... đến khi có tổn thương ở van tim thực thể thì các triệu chứng nghe được mới rõ ràng:

- Âm thổi tâm thu ở mõm tim, có thể ngắn hoặc dài hơn 1/2 thời kỳ tâm thu, cường độ 2/6 - 4/6 lan lên nách trái, gợi ý của hở van 2 lá do thấp tim cấp. (Nên cẩn thận và cần phân biệt với : sa van 2 lá, hở van 2 lá bẩm sinh, các bệnh tim bẩm sinh có shunt trái-phải như thông liên thất ...) <sup>1,2,6,8,9,10</sup>. Trong giai đoạn viêm tim cấp, nên chú ý tìm nghe một âm thổi giữa tâm trương nhẹ, ngắn, ở mõm thường do viêm van 2 lá ở giai đoạn sớm của thấp tim cấp gây ra, do mép van bị viêm, phù, làm hẹp lỗ van 2 lá . Đó là âm thổi Carey-Coombs của viêm van 2 lá cấp, khác với tiếng rung tâm trương của hẹp 2 lá thực thể ( cần phân biệt với rung tâm trương điển hình của: hẹp 2 lá thực thể, dị tật của các cơ nhú bẩm sinh, hở van 2 lá nặng gây hẹp 2 lá tương đối ) <sup>2,6,9,10,11</sup> .
- Âm thổi tâm trương ở liên sườn 2 - 3, bờ ức trái, lan dọc xuống theo xương ức, gợi ý của hở van động mạch chủ do thấp tim cấp ( cần phân biệt với : bệnh van động mạch chủ bẩm sinh, bệnh Takayasu ...) <sup>2,6,8,11</sup>

❖ Viêm cơ tim ít xảy ra một mình mà thường kèm với viêm nội tâm mạc. Viêm cơ tim không để lại di chứng, nhưng nếu nặng thường gây suy tim cấp . Triệu chứng cơ năng không đặc hiệu : mệt, khó thở, tức ngực. Triệu chứng thực thể : mạch nhanh, tiếng tim mờ, tiếng ngựa phi đầu tâm trương, điện tim lớn nhanh từng ngày, nghe có thể có âm thổi tâm thu cơ năng do tim lớn nhanh gây dãn vòng van. Xquang : tim to nhanh. Điện tim thay đổi từng ngày, soi Xquang thấy tim đập nhanh nhưng hơi yếu, tuần hoàn phổi tăng do xung huyết. ECG : nhịp nhanh, khoảng PR dài, đoạn ST có thể chênh xuống dưới đường đanding điện, biên độ sóng T thấp. Siêu âm tim: tim lớn, chức năng tim thay đổi <sup>2,6,9,10,11</sup>.

❖ Viêm màng ngoài tim có thể đơn thuần hay kèm theo viêm cơ tim. Viêm màng ngoài tim do thấp, ở thể khô hay tràn dịch, ít gây chèn ép tim, mau lành khi được điều trị bằng Corticoide và không để lại di chứng viêm màng ngoài tim co thắt. Triệu chứng cơ năng : đau vùng trước tim, khó thở. Triệu chứng thực thể : tiếng tim mờ, tim lớn khi lượng dịch nhiều, có thể nghe được tiếng cơ màng tim ở giai đoạn viêm mới bắt đầu tiết dịch hoặc lúc dịch đã hết. Xquang : tim to, bè, bờ tim căng tròn, các cung tim bị xóa mất, cuống tim to ngắn, nhìn chung bóng tim giống như quả bầu nậm. Hai phổi sáng hơn, bình thường. Nếu soi Xquang thấy tim đập yếu hoặc bất động. ECG : điện thế ngoại biên thấp: RD<sub>I</sub> + RD<sub>II</sub> + RD<sub>III</sub> < 15 mm. ST chênh lên hoặc lệch

xuống dưới đường dẫn điện. T thay đổi, xẹp hoặc âm. Siêu âm tim thấy có dịch bên trong màng tim<sup>2,6,9,10,11</sup>.

- ❖ Viêm tim toàn bộ (Pancarditis): Cả 3 lớp nội, ngoại tâm mạc và cơ tim đều bị viêm cùng một lúc, thường gặp ở thể viêm tim ác tính. Bệnh diễn tiến rất nhanh, tối cấp, rất dễ gây tử vong. Triệu chứng tổng quát: sốt cao, mệt lả, tình trạng nhiễm trùng, nhiễm độc nặng với vết thương hắc, xanh tái, nhợt nhạt. Triệu chứng cơ năng : khó thở, đau vùng trước tim, tức ngực, nhất là khi nằm hoặc vươn vai gây kéo căng màng tim. Triệu chứng thực thể : phù nhẹ toàn thân, da xanh tái, nhịp tim nhanh, tiếng tim mờ, tim to toàn bộ, có thể nghe các âm thổi cơ năng do tim to hoặc âm thổi thực thể do tổn thương các van tim, có thể rối loạn nhịp tim, tiếng cọ màng tim, hoặc các triệu chứng suy tim nặng. Phổi có ran ảm, có thể phù phổi hoặc tràn dịch màng phổi. Xquang : tim to toàn bộ, đậm yếu, phổi co xung huyết. ECG : nhịp tim nhanh, có thể loạn nhịp, điện thế giảm, thay đổi ST và T<sup>2,6,9,10,11</sup>.

Viêm tim toàn bộ là một thể nặng, bệnh diễn tiến nhanh có thể gây tử vong vì suy tim cấp nặng, không hồi phục hoặc điều trị bệnh có thể tạm ổn trong 1 thời gian, nhưng rất dễ tái phát, diễn tiến nặng dần và tử vong sau vài tháng.

Để có ý niệm về tiên lượng, có thể chia viêm tim ở các mức độ:

- Viêm tim nhẹ: tim không to, không có triệu chứng suy tim, cường độ các âm thổi ≤ 3/6 và ở một số trường hợp các âm thổi thường biến mất sau đợt cấp.
- Viêm tim trung bình: tim không to, không suy tim nhưng các âm thổi có cường độ lớn hơn và tồn tại sau đợt cấp.
- Viêm tim nặng: tim to, suy tim, có các âm thổi lớn, có tổn thương van nặng hoặc tổn thương nhiều van, tồn tại sau đợt cấp và để lại di chứng van vĩnh viễn.

### 5.1.3. Múa vòn (Chorée de Syndenham):

Xảy ra ở khoảng 10 - 15% các bệnh nhân bị thấp tim, có thể đơn độc hoặc phối hợp với nhiều triệu chứng khác. Đây là biểu hiện chậm của thần kinh trung ương, thường xảy ra 2 - 6 tháng sau khi bị viêm họng, khi đó các triệu chứng khác của thấp đã hết. Bệnh diễn tiến từ từ, trẻ đang bình thường bắt đầu có những động tác vụng về như cầm đồ vật hay bị rơi, viết chữ xấu đi, không thăng nét, trẻ trở nên ngó ngắn, học kém hơn bình thường. Đến giai đoạn toàn phát, trẻ hay hốt hoảng, lo lắng, nói năng khó khăn, nói không thành câu, viết khó, chữ viết xiêu vẹo, không ngay hàng, vẽ khó, làm những động tác bằng tay khó khăn, đi đứng loạng choạng, muôn ngã, nghiến răng, súc cơ yếu rồi không đi được.

Khi bệnh nặng, trẻ có những động tác bất thường, tay chân múa may, quờ quạng. Hai tay không giữ yên được, luôn luôn có những động tác bất thường, không chính xác, biên độ rộng, đôi khi cơ yếu nhiều giống như liệt. Múa vòn thường được khởi phát bởi xúc động về tâm lý, tăng mạnh bởi

các kích thích từ bên ngoài, gắng sức, mệt mỏi và lảng dịu khi trèo ngũ. Múa vòn thường kéo dài hàng tuần, mấy tháng, có khi cả năm, nhưng khi hết thì không để lại di chứng.

#### 5.1.4. Nốt dưới da Meynet

Là những hạt tròn, cứng, di động, không đau, sờ được ở những chỗ da mỏng, xương nhô ra ngoài như khuỷu tay, cổ tay, cổ chân, bàn chân, da đầu vùng chẩm, xương bả vai, gai xương chậu, xương sống, xuất hiện trong vài ngày, vài tuần rồi hết, không để lại di chứng. Ngày nay, các nốt dưới da này ít gặp, chỉ thấy ở khoảng 1% số bệnh nhân bị thấp.

#### 5.1.5. Hồng ban vòng

Là triệu chứng ngoài da điển hình của bệnh thấp, nhưng cũng hiếm gặp, khoảng dưới 5%. Đó là các đám màu hồng, ở giữa nhạt màu hơn, có bờ tròn, hay có các viền tròn xung quanh, thường thấy ở ngực, gốc tứ chi, không có ở mặt và niêm mạc. Hồng ban thường di chuyển, không ngứa và không để lại di chứng.

### 5.2. Các triệu chứng phụ :

- Sốt: thường gặp nhất, sốt cao và kéo dài, không có cơn, cử điển hình. Sốt  $38 - 40^{\circ}$ , có khi không sốt (như ở bệnh nhân múa vòn)
- Mệt mỏi, biếng ăn, chảy máu cam, đau ngực, hồi hộp, mạch nhanh.
- Đau khớp: đau một hay nhiều khớp, không có triệu chứng viêm.
- Phổi: viêm phổi, tràn dịch màng phổi ít gặp, thường đi kèm với viêm tim và suy tim.
- Thận: viêm thận cấp, ít gặp, không điển hình, hoặc chỉ có thay đổi ở nước tiểu như đạm niệu, và tiêu ra máu vi thể.

#### Tóm tắt triệu chứng lâm sàng:

5 triệu chứng chính	5 nhóm triệu chứng phụ
1. Viêm khớp	❖ Sốt
2. Viêm tim	❖ Mệt mỏi, biếng ăn, đau ngực, hồi hộp, mạch nhanh, chảy máu cam
3. Múa vòn Sydenham	❖ Đau khớp
4. Nốt dưới da Meynet	❖ Phổi: Viêm phổi, tràn dịch màng phổi
5. Hồng ban vòng	❖ Thận: Viêm cầu thận cấp, đạm niệu, tiểu máu

### 6. CẬN LÂM SÀNG:

Không có xét nghiệm nào mà nó chẩn đoán được bệnh thấp tim. Có 3 nhóm biểu hiện cận lâm sàng liên quan đến bệnh thấp cấp là các xét nghiệm chứng tỏ đang có tình trạng viêm, các dấu hiệu chứng tỏ có tình trạng nhiễm LCK  $\beta$ A và các dấu hiệu của tổn thương ở tim<sup>1,2,6,8,9,10,11,12,13,14</sup>.

## **6.1. Những dấu hiệu nhiễm LCK βA :**

- Phết họng để soi và nuôi cấy tìm Streptocoque β tan huyết nhóm A. Dương tính ở giai đoạn viêm họng, nhưng ít dương tính khi đã có triệu chứng bệnh thấp.
- Đo lượng kháng thể kháng LCK:
  - ASO (Anti Streptolysine O): đặc hiệu cho sự nhiễm LCK. ASO tăng cao nhất lúc các triệu chứng của bệnh thấp vừa xuất hiện rồi giảm dần sau vài tuần hoặc vài tháng. ASO có giá trị dương tính khi cao hơn 250 ở người lớn và 300 đơn vị Todd ở trẻ em.

Khi ASO thấp hay giới hạn, cần đo các kháng thể khác:

- AH ( Anti Hyaluronidase )
- Anti D Nase B ( Anti Desoxyribonuclease ) : dương tính khi > 240 đơn vị Todd.
- ASK ( Anti Strepto Kinase )
- Anti NADase ( Anti Nicotinamide Adenine Dinucleotidase )
- ASTZ ( Anti Streptozyme ) là kháng thể đa kháng LCK, test này rất nhạy và (+) khi trên 200 đv / ml.

Nếu ở lần đầu kết quả các kháng thể trên thấp, ta có thể đo lại sau 2 - 4 tuần : vì sau 2 tháng các kháng thể đó đều giảm nhanh. Ngoài ra, nồng độ kháng thể cũng bị giảm nếu bệnh nhân dùng Corticoide và Penicilline<sup>1,2,8</sup>.

Nếu chỉ có ASO (+) : 80% có khả năng là thấp tim.

Nếu ASO (+) và AH (+) : 90% có khả năng bị thấp tim.

ASO (+), AH (+) và ASK (+) : 95% có khả năng bị thấp tim<sup>1,2,6,8</sup>.

Trong các test trên, ASO là chuẩn nhất và được dùng nhiều nhất. Nó (+) ở khoảng 80% số bệnh nhân bị thấp tim cấp. Mức độ (+) của ASO tùy thuộc vào tình trạng nhiễm LCK nặng hay nhẹ.

Streptozyme test là 1 thử nghiệm nhanh, có kết quả sau 10 phút, mới được sử dụng một vài năm nay bằng phương pháp ức chế ngưng kết hồng cầu nhanh ( rapid hemagglutination )

## **6.2. Các dấu hiệu chứng tỏ tình trạng đang viêm :**

- VS tăng > 50 mm ở giờ đầu và 100 mm ở giờ sau. Tuy nhiên, khi suy tim, đa hồng cầu, VS có thể tăng hoặc không tăng.
- CRP ( C Reactive Protein ) : dương tính .
- Hồng cầu giảm, thiếu máu nhẹ, bạch cầu tăng, đa nhân trung tính tăng, Fibrine tăng, Alpha 2 Globuline tăng, Haptoglobine tăng, Orosomucoide tăng.

## **6.3. Các dấu hiệu của tổn thương ở tim :**

- Trên ECG : PR kéo dài, ST và T thay đổi do viêm cơ tim, ST chênh lệch do viêm màng ngoài tim ...
- Trên Xquang : có thể thấy tim to do viêm cơ tim hoặc tràn dịch màng ngoài tim do thấp.

- Siêu âm tim : rất hữu ích để chẩn đoán các bệnh van tim hậu thấp và đánh giá kích thước, chức năng tim, chứ không chẩn đoán đặc hiệu được bệnh thấp.
- Xquang : khớp không có giá trị chẩn đoán, vì thấp khớp không gây tổn thương xương và khớp. Trong giai đoạn cấp có thể có ít dịch ở ổ khớp và phù nề mô mềm quanh khớp, nhưng các triệu chứng này chỉ thoáng qua trong vài ba ngày rồi hết.

## 7. CHẨN ĐOÁN :

### 7.1. Chẩn đoán xác định :

Thấp là một bệnh tự miễn, gây tổn thương nhiều cơ quan, ở nhiều giai đoạn tiến triển khác nhau, với mức độ nặng nhẹ khác nhau, với bệnh cảnh lâm sàng rất đa dạng, nên không có một tiêu chuẩn lâm sàng, cận lâm sàng đơn độc nào có thể xác định chẩn đoán được mà phải dựa trên nhiều hội chứng. Dữ kiện càng nhiều, chẩn đoán càng chắc.

Hội Tim mạch Hoa Kỳ và Ủy ban Phòng chống bệnh thấp của Tổ chức Y tế thế giới khuyên nên dùng tiêu chuẩn của Duckett Jones để hướng dẫn chẩn đoán bệnh thấp<sup>1,2,6,8,9,10,11,12,14</sup>.

❖ **5 Tiêu chuẩn chính:** Viêm khớp, Viêm tim, Mùa vòn Sydenham, Hồng ban vòng, Nốt dưới da Meynet.

### ❖ 2 Nhóm tiêu chuẩn phụ :

- Tiêu chuẩn phụ về lâm sàng: sốt, đau khớp, tiền căn thấp tim hoặc thấp khớp.
- Tiêu chuẩn phụ về cận lâm sàng: bạch cầu tăng, VS tăng, CRP tăng, PR kéo dài.
- Hội chứng vừa mới nhiễm LCK: cáy họng có thể (+), Rapid Streptozyme Test (+), ASO tăng hoặc AH tăng, ASK tăng, ASTZ tăng, Anti D Nase (+) ... hoặc bệnh nhân vừa mới bị Tinh hồng nhiệt (Scarlet Fever)

### Áp dụng tiêu chuẩn Duckett Jones để chẩn đoán bệnh thấp tim:

Gợi ý chẩn đoán xác định bệnh thấp khi có :

- Hội chứng vừa mới nhiễm liên cầu + 2 Tiêu chuẩn chính, hoặc
- Hội chứng vừa mới nhiễm liên cầu + 1 Tiêu chuẩn chính + 2 tiêu chuẩn phụ

### Bàn luận về tiêu chuẩn Duckett Jones :

Năm 1944, Duckett Jones đề nghị 5 tiêu chuẩn chính và nhiều tiêu chuẩn phụ về lâm sàng và cận lâm sàng để chẩn đoán bệnh thấp. Các chữ chính hay phụ ở đây chỉ có ý nghĩa về giá trị chẩn đoán, chứ không liên quan đến mức độ nặng nhẹ, tần xuất và tiên lượng của bệnh thấp<sup>1,2,11,14</sup>.

Sau đó, Ủy ban phòng thấp của Tổ chức Y tế thế giới và Hội tim mạch Hoa Kỳ có điều chỉnh lại và đề nghị thêm là phải có bằng chứng của hội chứng vừa mới nhiễm LCK βA<sup>6,8,11,14</sup>.

Từ năm 1984 đến 1992, các hội nghị Phòng thấp thế giới nêu lên một số ưu khuyết điểm và các giới hạn của Tiêu chuẩn Jones và khuyến cáo chỉ nên áp dụng nó như một hướng dẫn chẩn

đoán. Không nên xem Tiêu chuẩn Jones như một công thức để áp dụng một cách máy móc , vì có các ngoại lệ và nhiều trường hợp chẩn đoán quá đà, không thể áp dụng Tiêu chuẩn Jones được .

❖ Các trường hợp ngoại lệ :

- Mùa vòn Syndenham là 1 thể lâm sàng của bệnh thấp nhưng không đủ tiêu chuẩn Jones.
- Viêm tim âm thầm ( Insidious onset carditis ) có diễn tiến không rầm rộ, không viêm khớp, không đủ tiêu chuẩn Jones, mà vẫn là thấp tim nặng. Viêm tim âm thầm thường hay gặp ở trẻ em các nước đang phát triển. Bệnh nhân vô vien không phải vì các triệu chứng viêm cấp, không có hoặc không nhớ các triệu chứng của bệnh thấp, mà chỉ có các triệu chứng của một bệnh diễn tiến kéo dài như mệt, lù đù, biếng ăn, khó thở và khám tim thấy có âm thổi, có loạn nhịp, có triệu chứng suy tim ... <sup>1,2,6,8</sup>
- Đôi với Thấp tim tái phát : chỉ cần có 1 tiêu chuẩn chính + hội chứng tái nhiễm LCK, cũng đủ có thể chẩn đoán là thấp tái phát, không cần phải đủ 2 tiêu chuẩn chính hoặc 1 chính + 2 phụ như ở đợt thấp cấp đầu tiên <sup>1,6,8,9,10,14</sup> .

❖ Các trường hợp chẩn đoán quá đà :

Các trường hợp có đủ hoặc thừa tiêu chuẩn Jones mà không phải là bệnh thấp như: Viêm khớp dạng thấp, viêm khớp do vi trùng gây mủ, viêm khớp do dị ứng, viêm khớp trong nhiễm virus, Lupus đó lan tỏa, Henoch Schonlein ... Ví dụ như trong Viêm khớp dạng thấp cũng có 1 tiêu chuẩn chính là viêm khớp rất điển hình với sưng , nóng , đỏ , đau và nhiều tiêu chuẩn phụ như sốt, BC tăng, VS tăng, CRP tăng ....và nếu như bệnh nhân này có thêm hội chứng vừa mới nhiễm liên cầu khuẩn ở ngoài da hoặc ở đâu đó chẩn hạn, làm cho ASO cũng tăng ... thì thừa tiêu chuẩn theo Jones , mà vẫn không phải là bi bệnh thấp .

Riêng về triệu chứng đau khớp lâu nay được coi là tiêu chuẩn phụ, còn viêm khớp mới là tiêu chuẩn chính, nhưng trong Hội nghị 1992, một số nước đang phát triển đề nghị xem đau khớp như một tiêu chuẩn chính vì đau khớp ( không kèm sưng, đỏ, nóng ) là triệu chứng rất hay gặp, chiếm tỷ lệ cao ở các trẻ em các nước đang phát triển. Tuy nhiên đề nghị này chưa được Tổ chức Y tế thế giới thừa nhận <sup>8,14</sup> .

**7.2. Chẩn đoán phân biệt:** Bệnh thấp cần phân biệt với :

- **Các bệnh có sốt và đau khớp :** Viêm khớp dạng thấp, viêm khớp do nhiễm trùng gây mủ, viêm khớp phản ứng khi nhiễm Shigella, Samonella, Yersinia enterolitica, viêm khớp do dị ứng trong Henoch-Schonlein, lao khớp, ung thư xương, ung thư máu, nhiễm trùng huyết, viêm khớp trong nhiễm virus ... <sup>1,2,8</sup>
- **Đau khớp không đặc hiệu :** thường gặp ở trẻ em tuổi đang lớn nhanh 5 - 12 tuổi, trẻ than đau khớp nhất là ban đêm, nhưng khám lâm sàng không thấy viêm và các xét nghiệm cận lâm sàng đều bình thường.
- **Các bệnh có âm thổi ở tim,** đặc biệt là các âm thổi ở một bệnh nhi có sốt.

- **Viêm tim do siêu vi trùng** : rất hay gặp ở trẻ em, nhưng không có tổn thương van tim, âm thổi cũng không rõ như ở thấp tim, và bệnh cảnh nhẹ và tự giới hạn.
- **Múa vòn Huntington và co giật Gilles de la Tourette** thường khởi phát chậm hơn, thường gặp ở thiếu niên, có yếu tố gia đình, co giật nhiều lần, trở thành mạn tính và có kém phát triển trí tuệ. Bệnh Wilson và co giật sau viêm não cũng được phân biệt nhờ bệnh cảnh của viêm não với tổn thương thần kinh nặng hơn<sup>1,8</sup>.
- **Bệnh Lyme**: một bệnh "mới", được phát hiện lần đầu tiên ở Connecticut và càng ngày càng thấy nhiều hơn ở khắp nơi trên thế giới do Borrelia burgdorferi gây ra, cũng có nhiều điểm giống thấp tim: tổn thương ở khớp, tim, nỗi hồng ban ngoài da, đôi khi có co giật như múa vòn, nhưng chẩn đoán phân biệt nhờ ở tổn thương thần kinh nặng hơn, bệnh nhân có bệnh sử tiếp xúc với bọ chét, và còn mang các vết cắn của bọ chét, huyết thanh chẩn đoán thấy kháng thể Borrelia burgdorferi<sup>1,2,8</sup>.
- **Cảm cúm**: sốt, đau cơ, đau "khớp", cũng có thể bị lầm với bệnh thấp, nhưng cảm cúm thường có yếu tố dịch tể, nhiều người cùng bị một lúc và kèm theo ho, sổ mũi, chảy nước mắt...
- **Đặc biệt là Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn ở một bệnh nhân bị bệnh van tim hậu thấp** hoặc tim bẩm sinh thường hay bị chẩn đoán nhầm với thấp tim tái phát đợt cấp. Chẩn đoán phân biệt nhờ hỏi kỹ bệnh sử, khám kỹ lâm sàng, siêu âm tim, cáy máu và đo lượng kháng thể kháng LCK.

**Chú ý :** Các kháng thể kháng LCK tăng cao, ví dụ như ASO tăng cao chỉ chứng tỏ là bệnh nhân vừa mới bị nhiễm LCK chứ chưa chắc là đã bị bệnh thấp, vì một mình ASO tăng cao không đủ để chẩn đoán bệnh thấp.

### 7.3. Các thể lâm sàng của bệnh thấp:

Việc phân biệt các thể lâm sàng của bệnh thấp rất cần thiết, vì phác đồ điều trị sẽ thay đổi theo từng thể lâm sàng<sup>2,8,14</sup>.

- **Thấp khớp cấp đợt đầu**: có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán theo Jones, nhưng tổn thương ở khớp là chính, không có tổn thương ở tim.
- **Thấp khớp cấp tái phát**: đợt thấp khớp cấp xảy ra lại ở một bệnh nhân đã bị vài đợt thấp khớp cấp rồi.
- Không có thấp khớp mạn tính: vì tổn thương khớp do thấp khớp không kéo dài, không di chứng, khớp viêm 5 - 10 ngày rồi tự khỏi, không cần điều trị cũng khỏi.
- **Thấp tim cấp**: là giai đoạn của bệnh thấp đang gây viêm tim cấp.
- **Thấp tim cấp tái phát**: là giai đoạn viêm tim cấp xảy ra trở lại ở một bệnh nhân mà tiền sử đã bị thấp tim một vài lần rồi.
- **Thấp tim tiến triển** là các đợt thấp tim có các biểu hiện viêm cấp tính kéo dài

- **Bệnh thấp mạn tính hoặc Bệnh van tim hậu thấp** : là di chứng của bệnh thấp đẻ lại ở tim. Trong giai đoạn này, các dấu hiệu của viêm cấp không còn nữa. Trên lâm sàng bệnh nhân không sốt, không có viêm khớp cấp, không có viêm tim cấp. Trên cận lâm sàng không có tình trạng đang viêm : BC không cao, VS không tăng, ... nhưng bệnh nhân có các hội chứng van tim và có thể có suy tim...

Các tổn thương van tim thường nằm ở tim bên trái ( van 2 lá và van ĐMC ) nhiều hơn là ở tim bên phải, có tính cách vĩnh viễn và rất nặng. "Le RAA lèche le genou et mord le cœur" là một câu nói rất sống động để diễn tả tổn thương của bệnh thấp : nó chỉ liếm qua khớp gối và cắn nát trái tim bằng các bệnh van tim hậu thấp như hở 2 lá, hẹp 2 lá, hẹp hở 2 lá, hở van ĐMC, hẹp hở van ĐMC...

**Hở van 2 lá** : thường xảy ra rất sớm trong đợt cấp đầu tiên hoặc đợt thứ nhì của thấp tim. Nó có thể tồn tại vĩnh viễn hoặc có thể bớt dần và khỏi nếu được điều trị sớm và phòng ngừa tốt, hoặc càng ngày càng nặng dần sau những đợt thấp tái phát, hoặc tự nó diễn tiến đi tới nặng hơn ngay cả khi không có thấp tái phát <sup>1,2,6,8,10,11</sup>.

**Hở van ĐMC** : cũng có thể xuất hiện ở đợt thấp cấp hoặc xảy ra sau hở van 2 lá. Nếu hở 2 lá và hở ĐMC cùng hiện diện đồng thời trên một bệnh nhân thì gần như chắc chắn là do nguyên nhân do thấp, nhưng nếu chỉ có hở van ĐMC đơn độc thì cần phải tìm các nguyên nhân gây hở ĐMC khác như : giang mai, hội chứng Marfan, dị tật van ĐMC, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn ... <sup>1,2,6,8,10,11</sup>

**Hẹp van 2 lá** : không xảy ra ngay trong đợt thấp cấp đầu tiên mà quá trình xơ hóa, dày dính mép van làm hẹp thực sự van 2 lá cần phải có nhiều tháng hoặc nhiều năm. Ở các nước đã kỹ nghệ hóa, hẹp van 2 lá thường gặp ở người lớn, nhưng ở các nước đang phát triển thì hẹp 2 lá có thể thấy sớm hơn ở lứa tuổi 5 - 6 trở lên, lý do có thể là viêm họng do LCK βA có nhiều ở các nước đang phát triển, xuất hiện ở trẻ nhỏ và tình trạng dinh dưỡng kém là cho phản ứng đẻ kháng bệnh kém hơn ... <sup>1,2,6,8,9,10,11</sup>

## 8. DIỄN TIẾN - TIỀN LUỢNG :

Diễn tiến : đa dạng. Tiên lượng : khó nói trước.

Thời gian của một đợt thấp cấp thay đổi : ngắn nhất cho thấp khớp, dài hơn cho múa vòn và dài nhất cho thấp tim. Triệu chứng lâm sàng của viêm cấp thường hết trước khi VS trở về bình thường. Múa vòn có thể kéo dài dù VS đã trở về bình thường. Trung bình một đợt thấp tim cấp kéo dài từ 6 tuần đến 3 tháng, tuy nhiên các thể viêm tim nặng có thể lâu hơn 6 tháng và được gọi là thấp tim “ mạn tính ”, chiếm dưới 3% tổng số thấp tim <sup>1,2,6,8,9</sup>.

Nếu có điều trị, 75% trường hợp giảm bệnh sau 6 tuần, 50% giảm sau 12 tuần, 5 - 10% kéo dài quá 6 tháng, nhất là các thể viêm tim nặng và múa vòn <sup>1,6,8,9</sup>.

Viêm tim thường xảy ra ở đợt thấp cấp đầu tiên hoặc đợt 2. Nhiều tài liệu nói rằng nếu trẻ không bị viêm tim trong 2 đợt cấp đầu tiên thì có nhiều hy vọng ( 80 - 90% ) không bị tổn thương tim ở các đợt sau dù không phòng ngừa<sup>1,2,6,8,9</sup>.

Tái phát là đặc điểm của bệnh thấp. Tái phát thường xảy ra trong 5 năm sau đợt thấp đầu tiên và ít dần từ năm thứ 6 trở đi. Tỷ lệ tái phát tùy thuộc tần số và độ nặng của nhiễm LCK βA và nhất là đã có tổn thương ở tim hay không : một bệnh nhân đã có bệnh van tim hậu thấp dễ bị thấp tái phát hơn một bệnh nhân không có di chứng van tim gấp 5 - 6 lần<sup>1,8</sup>.

75% số bệnh nhân có viêm tim nặng sẽ có di chứng van tim hậu thấp trong khi chỉ 25% thể viêm tim nhẹ sẽ bị di chứng<sup>1,2,8</sup>.

Viêm tim nhẹ mà điều trị và phòng ngừa tốt thì không bị thấp tái phát và không di chứng

Thấp khớp cấp không có viêm tim thì hồi phục 100%<sup>1,2,8,9,10</sup>.

## 9. ĐIỀU TRỊ :

### 9.1. Biện pháp điều trị chung :

**Nghỉ tại giường:** Tất cả bệnh nhân bị bệnh thấp cần nằm nghỉ tại giường<sup>1,2,6,8,9,10,12,14</sup>. Thời gian nằm nghỉ tùy theo thể lâm sàng :

- Viêm khớp - không viêm tim : 2 tuần nằm nghỉ tại giường + 2 tuần điều trị ở nhà (điều trị ở nhà : bệnh nhân có thể đi lại được, nhưng tránh vận động nặng)
- Viêm tim, tim không to : 4 tuần nằm nghỉ + 4 tuần điều trị tại nhà.
- Viêm tim + tim to : 6 tuần nằm nghỉ + 6 tuần điều trị tại nhà.
- Viêm tim + suy tim : Nghỉ tuyệt đối tại giường cho đến khi hết suy tim + 3 tháng điều trị tại nhà.

Phải **khám bệnh nhân hàng ngày** để phát hiện âm thổi mới hoặc thay đổi cường độ, âm sắc của âm thổi cũ, nhằm mục đích phát hiện triệu chứng của viêm tim, đặc biệt là trong 2 - 3 tuần đầu.

**Theo dõi quá trình viêm** bằng cách thử VS, CRP và đếm nhịp tim khi bệnh nhân ngủ. Nhịp tim quá nhanh, VS tăng, CRP tăng chứng tỏ quá trình viêm tim còn tiếp diễn.

### 9.2. Kháng sinh liệu pháp : Tiêu diệt LCK ở họng - hầu bằng<sup>1,2,6,8,9,10,12,14</sup> :

- Benzathine Penicilline tiêm bắp 1 lần, 600.000 đv cho trẻ dưới 6 tuổi hoặc dưới 30 kg và 1.200.000 đơn vị cho người trên 6 tuổi hoặc nặng hơn 30 kg.
- Hoặc Penicilline V uống 250 mg x 2 / ngày x 10 ng cho trẻ dưới 6 tuổi hoặc dưới 30 kg và 500 mg x 2 / ngày x 10 ngày cho người trên 6 tuổi hoặc nặng hơn 30 kg.
- Nếu dị ứng với Penicilline, cho Erythromycine uống 20 - 40 mg x 2 / ngày x 10 ngày.

### 9.3. Kháng viêm liệu pháp :

- **Aspirin** làm giảm viêm khớp do thấp rất nhanh và có thể dùng nó như Test điều trị của thấp khớp<sup>1,2,6,8,9,10</sup>.

- **Corticoide** kháng viêm mạnh hơn, thường dùng để kiểm soát viêm tim, viêm màng ngoài tim và suy tim do thấp tim cấp, nó cắt đứt viêm cấp nhanh nhưng không cải thiện được tiên lượng của thấp tim<sup>1,2,6,8,9,10</sup>.
- **Trong lúc chưa có chẩn đoán chính xác thấp** khớp hoặc thấp tim thì chỉ nên dùng Acétaminophène để giảm đau cho bệnh nhân vì thuốc này chỉ hạ nhiệt và giảm đau chứ không ảnh hưởng đến quá trình diễn tiến của bệnh thấp. Như thế giúp ta dễ theo dõi bệnh hơn.

Mặc dù một số người thích dùng Corticoide cho cả thấp khớp lẫn thấp tim vì cho rằng Corticoide tác dụng nhanh và có tác dụng phụ không đáng kể<sup>2,15</sup>, nhưng hiện nay Ủy ban phòng thấp của Tổ chức Y tế thế giới khuyên nên dùng phác đồ chống viêm như sau<sup>1,2,6,8,9,10,11,14</sup>:

### **9.3.1. Viêm khớp :**

- Tân công: Aspirin 100 mg / kg / ngày, chia làm 5 lần/ngày, trong 2 tuần.
- Duy trì: Aspirin 75 mg / kg / ngày, trong 4 - 6 tuần<sup>1,2,6,14</sup> hoặc cho đến hết triệu chứng viêm<sup>6,10</sup>.

### **9.3.2. Viêm tim nhẹ hoặc trung bình :**

- Tân công : Prednisone uống 1 - 2 mg / kg / ngày, trong 2 tuần.
- Duy trì : giảm liều trong 2 tuần, cứ mỗi 2 - 3 ngày thì giảm 5 mg Prednisone.

Từ khi bắt đầu giảm liều Prednisone thì thêm Aspirin 75 mg / kg / ngày và tiếp tục cho Aspirin 3 - 6 tuần sau khi ngừng Prednisone<sup>1,2,6,8,9,10,14</sup>.

### **9.3.3. Viêm tim nặng, có suy tim, có lợn tim :**

- Tân công: Méthylprednisolone tiêm tĩnh mạch 2 mg/kg/ngày trong 2 - 3 ngày, rồi uống tiếp Prednisone 1 - 2 mg/kg/ngày, trong 3 - 6 tuần<sup>1,2,6,8</sup>.
- Duy trì: giảm liều Prednisone và thêm Aspirin như trên.

Trong trường hợp viêm tim nặng có người dùng Prednisone đến 2 - 3 tháng<sup>10</sup>, nhưng đa số tác giả dùng Prednisone 2 - 2,5 mg / kg / ngày trong 2 - 3 tuần là đủ và nên dựa trên đáp ứng lâm sàng và cận lâm sàng của phản ứng viêm để giảm liều và ngưng thuốc<sup>1,2,6,9,14</sup>.

Phải theo dõi kỹ, nếu khi ngừng kháng viêm, bệnh nhân có những triệu chứng viêm nhẹ tái phát thì cho tiếp Aspirin, nếu có dấu hiệu tái viêm nặng thì cho trở lại Prednisone với liều ban đầu<sup>2,14,22</sup>. Riêng VS có thể còn cao kéo dài 1 - 2 tháng sau khi dùng thuốc kháng viêm, nhưng nếu không có triệu chứng khác kèm theo thì chỉ cần theo dõi, không cần điều trị<sup>2,14,22</sup>.

## **9.4. Điều trị suy tim :**

- Suy tim do thấp tim cấp thường đáp ứng tốt với Prednisone và nằm nghỉ tại giường<sup>2,14</sup>
- Có thể thêm lợi tiểu và Digitalis, nếu triệu chứng suy tim chưa được cải thiện. Nên dùng lợi tiểu trước, nếu chưa kiểm soát được suy tim thì thêm Digoxin<sup>2,14,22</sup>

- + Lợi tiểu: Trong suy tim cấp, nên dùng lợi tiểu quai Lasix (Furosemide) 1 mg/kg/lần, chích TM, có thể lặp lại sau 8 – 12 giờ<sup>1,2,14</sup>
- + Digoxin: cho liều thấp bằng 2 / 3 liều điều trị suy tim thông thường, vì cơ tim khi bị viêm rất nhạy với Digoxin<sup>1,2,14,22</sup>

Liều Digoxin thường dùng trong suy tim ở trẻ sơ sinh và trẻ em<sup>2,14,22</sup> là:

Liều uống theo lứa tuổi	Tấn công (μg / kg)	Duy trì (μg / kg / ngày)
Sơ sinh yếu, đẻ non, thai dưới 37 tuần	20 - 25	5
Sơ sinh đủ tháng	30	8 – 10
Trẻ dưới 2 tuổi	30 – 40	8 – 10
Trẻ trên 2 tuổi	30 - 40	8 – 10
Liều tối đa ở trẻ em	1 mg (tổng liều)	0,025 mg (tổng liều)

- + Ăn lạt trong thời gian suy tim.
- + Không dùng Corticoide ở Di chứng van tim hậu thấp đã hết triệu chứng viêm cấp<sup>2,14</sup>

## 9.5. Điều trị múa vờn :

- Phénobarbital : 5 mg / kg / ngày<sup>1,2,6,8,9,14</sup>, nếu không đáp ứng thì cho :
- Haloperidol : 0,01 - 0,03 mg / kg / ngày<sup>1,2,6,8,14</sup>
- Nằm nghỉ nơi yên tĩnh, tránh kích thích, tránh tiêm chích<sup>1,2,14</sup>
- Phòng ngừa tái nhiễm LCK bằng Pénicilline Benzathine.
- Chỉ thêm Corticoide nếu có triệu chứng đang viêm cấp của thấp tim kèm theo<sup>1,2,4,6,8</sup>,

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. TARANTA ANGELO, MARKOWITZ MILTON. 1993. Rheumatic Fever. 3<sup>rd</sup> Edition. Kluwer Academic Publishers. pp: 1 - 99.
2. HOÀNG TRỌNG KIM . 1995 . Nghiên cứu Bệnh thấp tim trẻ em và sách lược phòng chống Luận án Tiến sĩ khoa học Y dược . pp: 1 - 128.
3. NGUYỄN THU NHẬN . 1997 . Tổng quan về tình hình phòng chống bệnh thấp ở trẻ em Việt Nam từ 1976 đến nay . Bài báo cáo ở Hội nghị chuyên đề phòng thấp tại Hà nội tháng 9 - 1997
4. NORDET PORFIRIO . 1994 . 40 years experience of RF / RHD prevention (1954 - 1994) ISFC / WHO meeting on RF / RHD control . Geneva , September 1994 .
5. STOLLERMAN GENE H. 1993 . Variation in Group A Streptococci and the Prevalence of Rheumatic Fever : A half century vigil . Annals of internal medicine . Volume 118. Number 6. pp : 467 - 469.
6. TODD JAMES . 1996 . Rheumatic Fever . Nelson Textbook of Pediatric. 15<sup>th</sup> Edition. WB Saunders Company . pp : 754 - 760.
7. HUCHARD H. . 1905 . Maladies du coeur et de l'aorte . Paris 1905 . pp : 612 .
8. TOEWS WARREN. 1994. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. International Symposium on RF/RHD organized by

- Friendship Bridge Colorado . USA and Nhi đồng I hospital . September 1994 .
9. CASSIDY JAMES T. . PETTY ROSS E. . 1995. Rheumatic Fever. Textbook of Pediatric Rheumatology. 3<sup>rd</sup> Edition. pp: 513 - 521 .
  10. DAJANI ADNAN S. . 1997 . Rheumatic Fever . Heart Disease . A Textbook of Cardiovascular medicine . 5<sup>th</sup> Edition . Edited by E. Braunwald . pp : 1769 - 1775 .
  11. KAPLAN EDWARD , DAJANI ADNAN , MARKOWITZ MILTON, TARANTA ANGELO , STOLLERMAN GENE . 1993 ( Special writting group of the Committee on Rheumatic Fever of the Council on Cardiovascular disease in young. American heart Association). Guidelines for the Diagnosis of Rheumatic Fever : Jones Criteria , Updated 1992 . AHA Medical / Scientific Statement . pp : 302 - 307 .
  12. KAPLAN EDWARD. 1998 . Rheumatic Fever . Harrison's Principles of Internal Medicine . 14<sup>th</sup> edition. United States Pharmacopela Convention . Software by Peter Winer, Chris Meisl and Fusion Software. Section 3. Chapter 236.
  13. KAPLAN EDWARD . 1991 . Cơ chế bệnh sinh của bệnh tháp tim . Hội nghị chuyên đề về bệnh tháp tim . Hà nội 1991. pp : 44 – 46
  14. HOÀNG TRỌNG KIM. 1995 . Bệnh phong tháp . Nhi khoa chương trình sau đại học. Bộ môn Nhi . Trường ĐHYD Tp. HCM . Nhà xuất bản Đà Nẵng . pp : 99 - 116 .
  15. LEMAIRE V.. 1992 . Aspects nouveaux du Rhumatisme Articulaire Aigu. Concours Medical. Volume 114 . N. 27 .
  16. KASSEM AHAMAD SAMIR. 1994. Primary Prevention of Rheumatic Fever. ISFC/WHO meeting on RF/RHD control . Geneva . September 1994 .
  17. ACHUTTI ALOYZIO . 1994 . Rheumatic Fever and Rheumaic Heart Disease Control in the Community . ISFC / WHO meeting on RF / RHD control . Geneva . September 1994 .
  18. KAPLAN EDWARD . 1994 . GABHS's bacteriology surveillance : The potential for successful Public health program fot the prevention of RF / RHD . ISFC / WHO meeting on RF/RHD control . Geneva . September 1994 .
  19. MARKOWITZ MILTON. 1994 . Changing Epidemiology of Group A Streptococcal infections . Pediatric Infectious Disease Journal . Volume 13 . pp : 557 - 560 .
  20. TALBOT RICHARD. 1994. Primary prevention approach: Feasibility under different socioeconomic conditions in Western Pacific countries. ISFC / WHO meeting on RF / RHD control . Geneva . September 1994 .
  21. BENEDEK THOMAS. 1993. History of the Rheumatic disease. Primer on the Rheumatic diseases. Tenth Edition. Arthritis Foundation. Atlanta . Georgia . pp: 1 – 4
  22. EL-SAID GALAL M., EL-REFAEE MEDHAT., SOROUR KHALID A., ELSAID HOWAIDA G. 1998. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. The Science and Practice of Pediatric Cardiology. Second Edition. Williams & Wilkins. Chapter 75. Pp : 1691 – 1724
  23. HOÀNG TRỌNG KIM. 2001. Điều tra tình hình bệnh tháp tim ở TP HCM. Tháng 5.2001.  
Bài báo cáo ở Hội nghị “ Bệnh tháp tim và các bệnh tim do tháp” tại Viện Nhi Hà nội, tháng 12.2001.