

VIÊM KHỚP TỰ PHÁT THIẾU NIÊN

xem thêm SGK

Th.s. Bs Tôn Thất Hoàng
PGS. TS Nguyễn Thị Thanh Lan

NỘI DUNG

1. Tiếp cận trẻ có đau khớp
2. Viêm khớp tự phát thiếu niên
3. Liệu pháp sinh học trong điều trị viêm khớp tự phát thiếu niên

có 4 mục tiêu:

- thứ 1 là nắm được các NN gây khớp khiếm ở trẻ em
- thứ 2 là hiểu được sinh bệnh học của JIA
- thứ 3 là nguyên tắc điều trị
- thứ 4 là hiểu được liệu pháp sinh học trong điều trị viêm khớp tự phát thiếu niên

DỊCH TỄ HỌC CHUNG CỦA NHÓM BỆNH LÝ CƠ XƯƠNG KHỚP TRẺ EM

- **1978 - 1979 Hiệp Hội Giám Sát Sức khoẻ Canada (Canada Health Survey): 1,3% trẻ < 15 tuổi có triệu chứng của bệnh cơ xương khớp.**
- **1986 Hiệp Hội Giám Sát Sức Khoẻ toàn quốc về bệnh lý mạn tính ở Mỹ: tần suất viêm khớp mạn và than phiền về bệnh khớp 132 / 100.000 dân số.**
- **Tuổi: mỗi bệnh khớp trẻ em khác nhau về tuổi phát bệnh.**
- **Giới: bệnh cơ xương khớp thường gặp ở trẻ gái.**
- **Chủng tộc: bệnh gặp ở tất cả chủng tộc.**
- **Gen: liên quan với một số kháng nguyên HLA nhất định.**

Đại cương

- **5 % bệnh nhân** đến khám vì các than phiền về đau khớp, đau cơ hoặc chấn thương.
- Cần phân biệt :
 - Đau khớp với đau mô mềm, hay đau cơ gần khớp.
 - Đau khớp và đau liên quan
- **Clue quan trọng : sưng khớp, đau khi vận động với cứng khớp, và hạn chế vận động**
→ **đau tại khớp**

Khập khiễng là tình trạng em bé đi ko cân xứng → rất nhiều nguyên nhân. Ở đây mình đã loại trừ NN do chấn thương, đối với em bé đã tự đi được thì dễ. Tuy nhiên nếu em bé chưa biết đi, mình phải xem điệu bộ, cử động của bé ko đồng nhất. Vd em bé đau chân T, sẽ cử động nhiều chân P, và em bé sẽ ko có động tác gập duỗi khi nằm. Khi em bé đi khập khiễng sẽ có những tr/c sau:

1. **Em bé từ chối đi bộ.** Thường trẻ con hay đi chơi, nhưng em bé ko tập đi là có vấn đề
2. **Không đạp chân trên mặt đất:** mình bế em bé đi đạp lên ghế, đạp xuống đất em bé co chân lại từ chối, vì khi giẫm xuống đất thì nó đau
3. **Đi tư thế không đồng nhất**
4. **Điệu bộ không đồng nhất**
5. **Đau khu trú,** những em bé lớn sẽ chỉ vị trí đau

Tìm nguyên nhân tại sao em bé đi khập khiễng

- Đầu tiên phải đánh dấu được vị trí tổn thương. Nếu em bé 1 bên đi trên gót chân thì chân bên kia có vấn đề hoặc nếu các bạn đặt chân em bé xuống em bé cử động chân ko đối xứng thì có vấn đề. Lúc đó các bạn tập trung khám chi tiết xác định vị trí tổn thương.
- Nhìn tìm chỗ sưng khu trú, ghi nhận chỗ sưng ở khớp. Lưu ý ở trẻ em hay có DTBS → khám CXK lưu ý cột sống để phát hiện TV màng não tủy
- Đi khập khiễng sẽ liên quan đến chèn ép rễ tk, tìm dấu hiệu teo cơ. Em bé bị đau kéo dài thì em bé sẽ ko VD được dẫn đến tình trạng teo cơ, tuy nhiên teo cơ xuất hiện muộn
- Tại sao phải tìm nang xuất huyết? Ở trẻ con, nguyên nhân em bé bị chấn thương do tai nạn, một phần do bạo hành.

Khám khớp trẻ em tốn 3 phút.

- Đầu tiên khám CS cổ, cho em bé cúi xuống hoặc ngửa ra, cúi xuống cảm chạm ngực và cử động được
- Khớp vai: đưa tay ra phía sau, đầu ngón cái chạm được vô đường giữa là bình thường, đưa lên trên, đưa ra bên ngoài là bình thường.
- Khớp khuỷu gập duỗi. Khớp cổ tay gập duỗi, xoay trong xoay ngoài.
- CS ngực thắt lưng: cúi xuống, đầu ngón tay chạm được bàn chân là bình thường.
- Khớp gối, khớp háng: gập duỗi, xoay trong xoay ngoài.
- Như vậy khám 3p có thể tầm soát đau khớp nào. Dĩ nhiên tr/c khớp là một trong các tr/c của bệnh lý toàn thân → cũng phải khám kĩ những cơ quan khác

Khập khiễng trẻ em có những nguyên nhân thường gặp:

1. **Chấn thương**
2. **Nhiễm trùng** (viêm khớp nhiễm trùng, viêm do virus, viêm bao hoạt dịch khớp háng thoáng qua)
3. **Ác tính** (ung thư máu, lymphoma, sarcom xương),
4. **Chuyển hóa** (bệnh lý acid uric gây sưng, đau đi ko được)
5. **Thần kinh – cơ**
6. **Hemophilia, Thalassemia** (Thalassemia → thiếu sắt → sưng khớp gối ko đi lại được, Hemophilia → xuất huyết)
7. **Miễn dịch**: viêm khớp phản ứng, thấp khớp cấp, Lupus, Henoch-Schonlein, cuối cùng là nhóm lớn **JIA** sau khi đã loại các NN khác.
8. Sau khi không có bằng chứng của JIA ta mới nghĩ đến **đau khớp do vận động, đau khớp do tăng trưởng.**

Sơ đồ tiếp cận



1. Đau một khớp kèm sốt

- a. Nhiễm trùng (hay gặp)
- b. Viêm khớp do chấn thương, dị vật
- c. Miễn dịch : viêm khớp phản ứng, JIA, thấp khớp cấp thể không điển hình
- d. Bệnh Hb : Thalassemia
- e. Ác tính

a. Nhiễm trùng

- Viêm khớp nhiễm trùng :
 - Sốt cấp tính kèm sưng nóng đỏ đau khớp
 - Cây máu
 - Chọc dịch khớp : nhuộm Gram, cấy, **đếm tế bào** (**> 40.000 BC/mm³**), sinh hóa (đường, đạm)
- Cốt tủy viêm : gây viêm và tràn dịch khớp phản ứng với nhiễm trùng trong xương
- Viêm mô tế bào : có thể gây viêm khớp nhẹ khi có viêm mô mềm cạnh khớp

Là cái hay gặp: chẳng hạn BN bị nhọt da, vi trùng theo mạch bạch huyết, máu → viêm tại khớp, hoặc chấn thương xuyên khớp gây nhiễm trùng tại khớp.

b. Viêm khớp do chấn thương, dị vật

- **Mảnh vỡ kim loại, hoặc các dị vật khác** có thể gây nhiễm trùng thứ phát hoặc viêm màng hoạt dịch vô trùng.
- **Chấn thương khớp** : tiền căn chấn thương, chọc hút dịch khớp : viêm màng thanh dịch vô trùng.

c. Miễn dịch

- **Viêm khớp phản ứng** : khởi phát sau nhiễm virus hoặc nhiễm trùng (hậu nhiễm liên cầu, Salmonella, Shigella, Yersinia...), thường lành tính và tự giới hạn.
- **Viêm bao hoạt dịch khớp háng thoáng qua** : bệnh nhân thường có đau khớp háng đột ngột, sốt nhẹ, VS tăng nhẹ. Bệnh thường hồi phục sau 1-2 tuần và ít tái phát. SA khớp háng có tự dịch nhanh và tái hấp thu sau vài ngày.
- **JIA thể ít khớp (giai đoạn khởi phát)**

- Viêm khớp phản ứng:

- Viêm họng đỏ cấp tính, nuốt khó, có hạch nổi dưới hàm, sốt $38 - 39^{\circ}\text{C}$ kéo dài 3 – 4 ngày. Có khi viêm họng nặng có kèm theo viêm tấy amygdal, cũng có thể viêm họng nhẹ thoáng qua biểu hiện bằng viêm họng đơn thuần.

- 5 – 15 ngày sau, các dấu hiệu của Thấp khớp cấp xuất hiện, bắt đầu bằng sốt $38 - 39^{\circ}\text{C}$, có khi sốt cao dao động, nhịp tim nhanh, da xanh xao dù ko thiếu máu nhiều, vã mồ hôi, đôi khi chảy máu cam, đau khớp (gối, cổ chân, khuỷu, vai **3 – 8 ngày, khởi rồi chuyển khớp khác**)

- **Thấp khớp:** đau đa khớp **di chuyển** (VD đau 2 khớp vai, lan xuống cổ tay, lan xuống gối), các tr/c tại khớp vai không còn.

- **Luân chuyển:** VD đau tại khớp vai sau đó lan xuống khớp khuỷu và khớp cổ tay (các tr/c tại khớp vai vẫn còn) (ra 1 câu pb 2 kiểu này).

- Thể điển hình là đau kiểu di chuyển.
- Thể không điển hình là đau tại 1 khớp nhưng nó vẫn có biểu hiện nhiễm liên cầu khuẩn trước đó (ASO +) sau đó thì hồi phục hoàn toàn.

d. Bệnh Hb / Hemophilia

- Thiếu máu hồng cầu hình liềm
- Thalassemia
- Hemophilia (xuất huyết khớp)
- Ứ sắt tại nhiều cơ quan, trong đó có khớp
→ đau khớp

e. Bệnh ác tính

- Bạch cầu cấp (Leukemia) : bệnh ác tính thường gặp ở trẻ em
- Sarcoma tế bào hoạt dịch, Ewing' s sarcoma, Sarcoma xương.

Dấu hiệu gợi ý : đau nhức xương từng cơn (không tương xứng với mức độ sưng khớp), sụt cân, mệt mỏi, thiếu máu

2. Đau một khớp + không sốt

- a. Nhiễm trùng : cốt tủy viêm bán cấp, nhiễm lao, nhiễm nấm [Nhiễm trùng: BN không sốt chứng tỏ BN bị loại nhiễm trùng dai dẳng]
- b. Chấn thương thường là khớp háng, cải thiện sau 1-2 tuần, tiên lượng tốt
- c. Miễn dịch : viêm bao hoạt dịch **khớp háng** thoáng qua, thấp khớp cấp thể không điển hình, JIA thể ít khớp (giai đoạn khởi phát).
- d. Bệnh hemophilia (bé trai) : xuất huyết khớp
- e. Ác tính : bạch cầu cấp, khối u xương
- f. Khác : hoại tử chỏm xương đùi vô trùng, HC đau loạn dưỡng giao cảm (RSD : Reflex sympathetic dystrophy / CRPS)

Đau 1 khớp sốt hoặc không sốt đều có bệnh lý ác tính, ở trẻ em thường là ung thư máu (BC cầu cấp lymphoma). Khi có biểu hiện tại khớp tức là nó đã di căn rồi lúc này sẽ thấy giảm tiểu cầu, hồng cầu do bị chèn ép bởi dòng bạch cầu => BN nhập viện với bệnh cảnh thiếu máu + xuất huyết (câu thứ 2 trong đề).

3. Đau nhiều khớp kèm sốt

có thể gây miễn dịch tại khớp viêm khớp hoặc xâm nhập trực tiếp vào khớp NT khớp => khi BN đau nhiều khớp ta chưa nghĩ nó là bệnh lý mãn tính mà phải nghi ngờ nó là nhiễm trùng huyết trước

a. Nhiễm trùng : nhiễm trùng huyết, hay viêm đài bể thận cấp.

b. Miễn dịch : viêm khớp phản ứng, JIA (thể hệ thống /đa khớp), viêm khớp sau chủng ngừa, bệnh huyết thanh, bệnh ruột viêm (IBD) một hai ngày là tự hết

c. Ác tính : bạch cầu cấp, lymphoma, neuroblastoma

U nguyên bào TK nó có thể gây biểu hiện tại xương, khớp khi nó di căn. Do đó khi một đứa trẻ có biểu hiện thiếu máu, xuất huyết, gan lách to nên đi SA bụng tầm soát u nguyên bào TK

4. Đau nhiều khớp + không sốt

Nhiễm trùng ít gặp đi, chủ yếu là miễn dịch

a. JIA

b. Thấp khớp cấp

c. Bệnh khớp triệu chứng : Lupus, Henoch-Schonlein.

d. Đau khớp do vận động

do căng dẫn dây chằng, vẫn làm xn tầm
soát cơ bản: bình thg => hẹn 1-2 tháng tái
khám, theo dõi diễn tiến của bé

e. Đau khớp tăng trưởng

gặp nhiều ban đêm do xương dài ra ban đêm gây mất cân bằng với dây chằng gây căng dẫn

a. JIA: Viêm khớp tự phát thiếu niên

- Viêm khớp mạn ở trẻ **dưới 16 tuổi**, thời gian đau khớp kéo dài **trên 6 tuần**, sau khi đã loại trừ các bệnh lý khớp khác ở trẻ em
- ***Thể lâm sàng theo ILAR :***
 - *Thể ít khớp (giới hạn, lan rộng)*
 - *Thể đa khớp RF(-)*
 - *Thể đa khớp RF(+)*
 - *Thể hệ thống*
 - *Thể viêm điểm bám gân*
 - *Thể viêm khớp vảy nến thiếu niên*
 - *Nhóm viêm khớp không phân loại*

b. Thấp khớp cấp

- Thường xảy ra 1- 2 tuần sau viêm họng (nhiễm LCK beta nhóm A, 1/3 bệnh nhân không có viêm họng vẫn bị viêm khớp).
- Thường viêm nhiều khớp, có thể đối xứng hoặc không, ảnh hưởng các khớp lớn (đầu gối, khuỷu, cổ tay, cổ chân).
- Không hóa mủ, không cứng khớp, không teo cơ, không giới hạn vận động (trừ giai đoạn viêm cấp).
Nếu không được điều trị triệu chứng tại khớp thường hết sau 3 - 4 tuần, nếu được điều trị bằng Aspirine, triệu chứng cải thiện sau 24 - 48 giờ.
Viêm khớp không tiến triển mạn tính.

c. Bệnh khớp triệu chứng

- **Lupus** : đau khớp kèm với các tiêu chuẩn chẩn đoán khác của Lupus. Tổn thương tại khớp thường nhẹ và không để lại di chứng
- **Henoch Schönlein** : viêm khớp xảy ra ở 84 % bệnh nhi, có thể là triệu chứng đầu tiên (25%). Thường ảnh hưởng các khớp lớn, chi dưới nhiều hơn chi trên. Tổn thương khớp thoáng qua, di chuyển, hồi phục sau vài ngày và không để lại di chứng. Thường kèm với phát ban ở hạ chi đặc trưng của bệnh.

d. Đau khớp do vận động

- Abraham Gedalia (2002): 260 bệnh nhi, 18% bé gái và 6% bé trai có đau khớp do vận động.
- Do sự căng dẫn các dây chằng khi vận động
- Đau và sưng khớp tái phát, không kèm bất thường trên cận lâm sàng
- Thường lành tính và tiên lượng tốt, không để lại di chứng. khi ngồi nghỉ thì nó phục hồi, tr/c đau nó liên quan đến VĐ

Phải loại trừ các bệnh lý khớp khác trước khi kết luận đau khớp do vận động.

e. Đau khớp tăng trưởng

- Nghiên cứu ở châu Âu : 15% trẻ ở lứa tuổi đi học có đau khớp tăng trưởng.
- Thường khởi phát từ **3 - 13 tuổi, ưu thế ở bé gái.**
- Cơ chế bệnh sinh chưa rõ
- Đau chủ yếu ở **chi dưới**, xuất hiện vào **buổi tối hoặc ban đêm**, đôi khi làm gián đoạn giấc ngủ. Trẻ có tổng trạng tốt, phát triển tâm thần vận động bình thường. **[ban đêm xương nó phát triển theo chiều dài]**
- Các xét nghiệm cận lâm sàng bình thường.

Phải loại trừ các bệnh lý khớp khác trước khi kết luận đau khớp do tăng trưởng (đau xương khớp lành tính).

MỘT SỐ NGUYÊN NHÂN VIÊM KHỚP THƯỜNG GẶP THEO TUỔI
 càng nhỏ càng dễ bị NT. mạn thiếu niên gặp bất kì lứa tuổi nào.

Trước 3 tuổi	Từ 3 đến 7 tuổi	Từ 7 đến 12 tuổi
Viêm khớp nhiễm trùng	Viêm bao hoạt dịch Khớp háng thoát qua	Viêm bao hoạt dịch khớp háng thoát qua
Viêm khớp mạn thiếu niên	Viêm khớp mạn thiếu niên	Viêm khớp mạn thiếu niên
Viêm bao hoạt dịch khớp háng thoát qua	Viêm khớp nhiễm trùng	Thấp khớp cấp đau khớp di chuyển
Viêm khớp virút	<ul style="list-style-type: none"> - Ban dạng thấp (Schonlein Henoch) - Bệnh khớp triệu chứng - Viêm khớp virút 	<ul style="list-style-type: none"> - Viêm khớp virút - Viêm khớp nhiễm trùng - Viêm khớp phản ứng - Bệnh khớp triệu chứng

NHỮNG CHI TIẾT TRONG BỆNH SỬ GIÚP ĐỊNH HƯỚNG VẤN ĐỀ

Hệ thống	Triệu chứng Than phiền	Chẩn đoán gợi ý
Da	Đốm ở móng Nốt cục Tophi Nhạy cảm với ánh sáng Ban	Viêm khớp vẩy nến Viêm khớp dạng thấp / thiếu niên Gout; Lupus ban đỏ hệ thống Viêm mạch máu; viêm da cơ; bệnh Lyme; viêm khớp vẩy nến
Đầu và cổ	Rụng tóc Nuốt khó Khô mắt / miệng Đau cách hồi của hàm Loét mũi	SLE; Xơ cứng bì Xơ cứng bì; Viêm đa cơ HC Sjögren Viêm động mạch thái dương U hạt Wegener; SLE
Ngực	Ho Đau ngực	Viêm phổi kẽ Viêm màng ngoài tim; Viêm màng phổi; Viêm sụn sườn

Hệ thống	Triệu chứng Than phiền	Chẩn đoán gợi ý
Bụng	Đau bụng viêm thuyên tắc mạch cảnh giác vụ này, lâu hoại tử ruột.	Viêm mạch máu mạc treo; Schönlein Henoch; viêm DD
Niệu - sinh dục	Loét quy đầu Tiết dịch quy đầu / âm đạo Tiểu máu vi thể	Bệnh BehÇet; HC Reiter Lupus nephritis
Thần kinh	Dị cảm Seizure Nhức đầu	HC đường hầm Lupus cerebritis Viêm động mạch thái dương
Biểu hiện khác	Sốt Mệt mỏi Yếu cơ	Viêm khớp thiếu niên hệ thống; Viêm khớp nhiễm trùng; Viêm mạch máu; Lupus ban đỏ hệthống; viêm đa cơ; u xơ cơ (fibromyalgia)

Step by step

- **Bước 1** : Kiểm tra tình trạng nhiễm trùng [ko làm CRP]
 - CTM, VS, **Procalcitonin**, Tổng phân tích nước tiểu, Cây máu, xét nghiệm dịch khớp (nhuộm Gram, cấy, sinh hóa, tế bào), ASO, CT scan hoặc MRI khớp.
- **Bước 2** : Tầm soát các bệnh lý ác tính
 - CTM, Tủy đồ, sinh thiết tủy / xương
 - Siêu âm bụng
 - CT scan / MRI khớp ± CT scan / MRI não, ngực, bụng để tìm khối u nguyên phát nếu nghi ngờ
- **Bước 3** : Tầm soát các bệnh lý tự miễn
 - RF, ANA, Anti ds DNA, Điện di đạm máu, C3, C4, Cytokines (IL-6, TNF- α)
 - X quang ngực, siêu âm tim, ECG

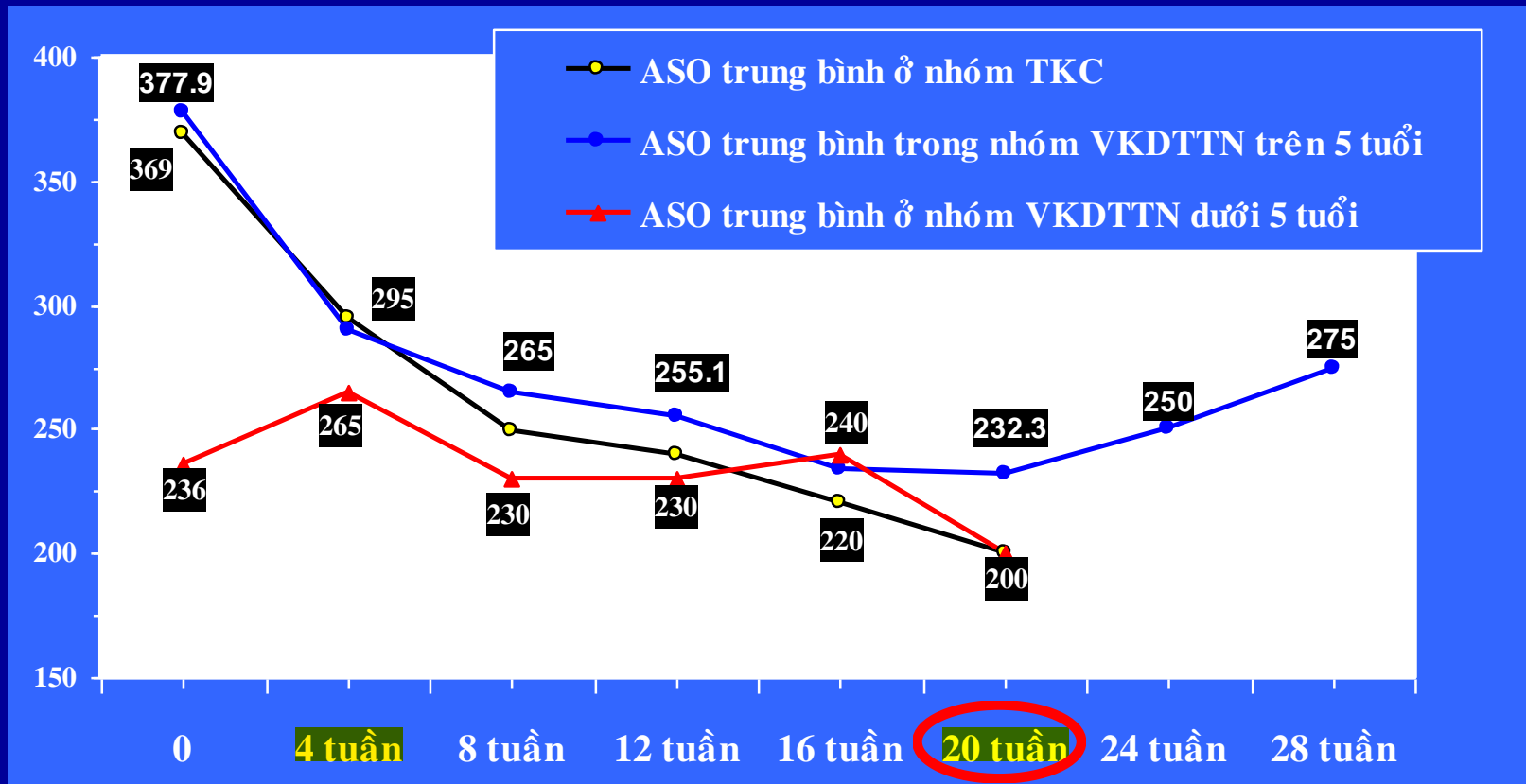
- Một em bé đến **phải nghĩ NN nhiễm trùng trước do mức độ phổ biến.**
Tuy nhiên ko phải luôn làm từng bước: VD BN thiếu máu, XH, gan lách to
→tầm soát K trước.
- Ngoài khám khi làm XN phải tầm soát NN nhiễm trùng →làm CTM, VS sẽ biết có tăng phản ứng viêm→thường phải dựa trên PCT để Δ nhiễm trùng.
- Đau kèm đau khớp có viêm đài bể thận cấp →TPTNT, ở trẻ em tr/c đường tiểu thì thường kín đáo hơn nữa nó ko nói được nên khi sốt kèm đau khớp thì nên làm.
- Tình huống BN có tăng phản ứng viêm, tăng BC hạt trong máu, tăng VS nhưng PCT bình thường →phải nghĩ theo hướng **viêm ko nhiễm.**
- Nếu nghi ngờ BN có viêm khớp nhiễm trùng, điều quan trọng nhất là phải chọc dịch khớp ra làm XN sinh hóa, tế bào, vi trùng. Có bạn cho rằng đã nhiễm trùng thì phải làm XN cấy máu để tìm vi trùng nhưng mà cấy máu tìm NTH thôi còn ổ nhiễm trùng ở đâu thì chưa xác định được.

- Khi đã pb được nhiễm trùng rồi mình sẽ tìm **ác tính và tự miễn**.
- Một BN vô là một bé gái 2mo vô vì đau khớp kèm ...? thì phải nghĩ đến đau khớp và ...? liên quan đến nhau. Làm XN về phản ứng viêm thấy \uparrow VS, \uparrow CRP, SA bụng có u nguyên bào TK \rightarrow phải nghĩ rằng đau khớp là do u nguyên bào thần kinh gây ra, ko phải do viêm khớp.
- BN có dấu hiệu \uparrow BC, chủ yếu lympho, hoặc BN thiếu máu, gan lách to thì **phải tầm soát bệnh ác tính trước khi cho là bệnh tự miễn** do 2 bệnh này Tx khác nhau. Bệnh tự miễn Tx như vậy dễ bùng phát.
 - Tủy đồ, sinh thiết tủy, SA bụng tìm gan, lách to, Lymphoplastoma. Nếu xét nghiệm ban đầu chưa xác định được thì làm thêm CT, MRI
- **BN có thiếu máu, gan lách to**. Làm CTM, lympho có tăng không. Khi làm CTM lưu ý đôi khi, vd bé gái 10 tuổi là thiếu máu nhẹ, nhưng lâm sàng thiếu máu nặng lúc đó các bạn không được tin XN, phải cho làm thêm phết máu ngoại biên. **Vấn đề quan trọng là làm sao tương xứng giữa lâm sàng và xét nghiệm.**

Sau khi đã loại nhiễm trùng và ác tính mới xét xem có bệnh miễn dịch ko:

- Rheumatoid factor (RF) tìm viêm khớp dạng thấp. Lưu ý: RF ở người lớn để Dx viêm khớp dạng thấp, ở trẻ em nó dùng để tiên lượng bệnh (thi nha).
- Anti ds-dna tìm lupus hay không → điện di đạm máu, bt ở trẻ $A/G > 1$. Nếu chỉ số > 1 phải coi albumin có giảm ko. Nếu albumin bình thường, coi globulin có giảm hay không. Nếu giảm có thể liên quan đến suy giảm miễn dịch bẩm sinh, lympho B không tạo được. $A/G < 1$, albumin bình thường coi chừng globulin tăng lên, kháng thể tăng lên coi có tự miễn hay không
- Cũng như Lupus, các bệnh lý miễn dịch nó có liên quan đến nhau: có những đứa bị viêm khớp tự phát sau đó nó bị lupus hoặc ngược lại nên nó không chỉ đặc hiệu cho lupus mà các bệnh lý khác cũng có.
- ECG, XQ ngực, siêu âm tim (khi nào nghi ngờ mới làm):
 - Bệnh lý miễn dịch nó gây tổn thương đa cơ quan. Viêm bộ máy dẫn truyền ở tim → Block A-V, Block xoang nhĩ → làm ECG.
 - Viêm cơ tim → XQ ngực, SA tim.

DIỄN TIẾN ASO TRONG BỆNH TKC VÀ VKDTTN



Nhận xét: ASO giảm nhanh sau 4 tuần ở cả 2 nhóm bệnh khớp.

VKDTTN: ASO thường (+) kéo dài trong nhiều tháng, không tương ứng với phản ứng viêm cấp trên LS/CLS sau tuần 20 luôn

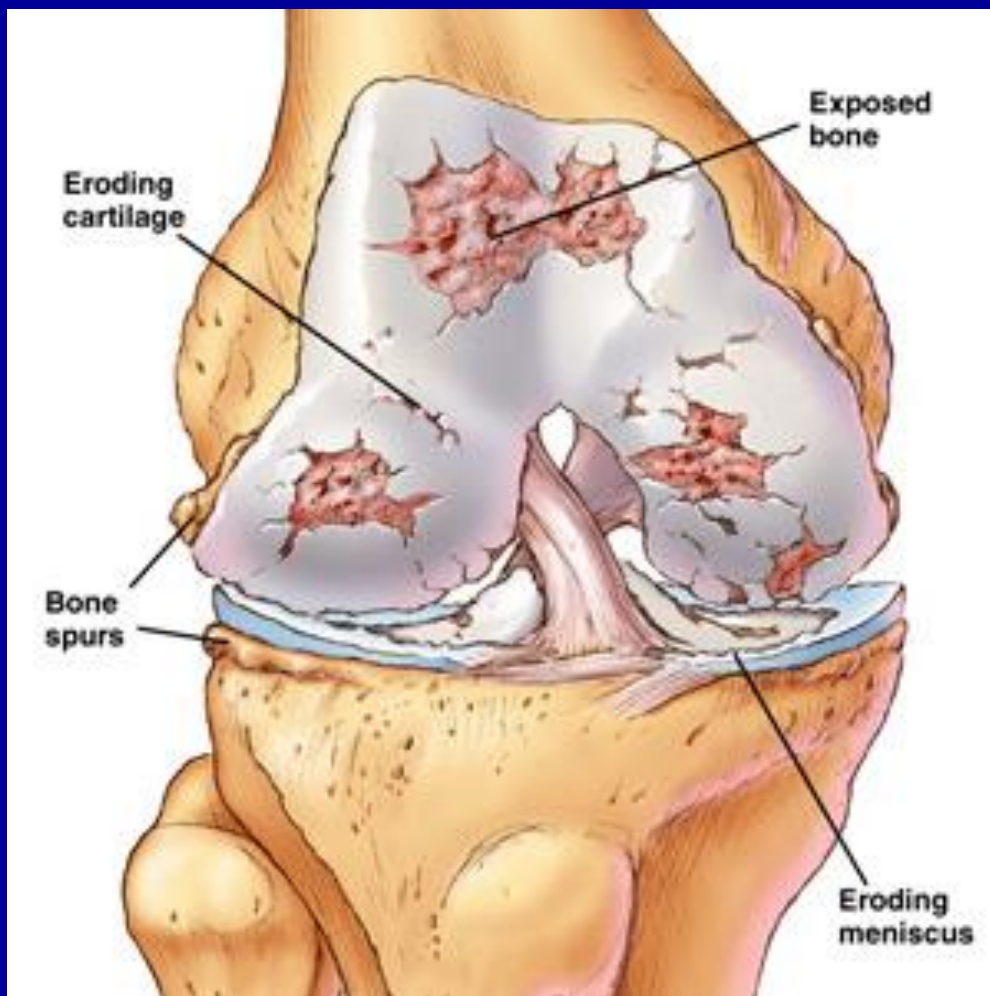
ASO lam 2 lần mốc đầu: tuần thu 4, mốc sau: 5 tháng sau tuần thứ 20

VIÊM KHỚP TỰ PHÁT THIẾU NIÊN (JIA: JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS)

◆ Nhóm bệnh lý khớp mạn không thuần nhất, có nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau ở trẻ em.

◆ Danh pháp và cách phân loại bệnh còn nhiều chỗ chưa thống nhất.

viêm tại khớp gây ra bởi vô căn hay gặp từ dưới 16 tuổi.
mọi trẻ em đều có thể bị nha.



- Thể lâm sàng thường gặp của nhóm bệnh lý viêm khớp mạn thiếu niên: **viêm bao hoạt dịch khớp mạn tính, ăn mòn sụn khớp và huỷ xương dưới sụn.**

- Tàn phế: **mất chức năng vận động, mù mắt** (viêm màng bồ đào), **điếc** (tổn thương chuỗi xương con trong tai).

NGUYÊN NHÂN

- Chưa rõ. Giả thuyết: nhiễm khuẩn; yếu tố tâm lý, chấn thương, dinh dưỡng, rối loạn nội tiết; rối loạn hệ thống miễn dịch...
- Rossen: gen đặc trưng cho phức hợp phù hợp tổ chức chính (MHC: Major Histocompatibility Complex) nằm trên NST 6, liên quan đến bệnh khớp.
- Nghiên cứu gần đây: Bệnh do nhiều yếu tố hướng khớp tác động vào một cá thể mang những yếu tố di truyền nhất định .

CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA BỆNH VKTPTN

♦ MD di truyền: Liên quan giữa gen và cytokines

Cụm gen liên quan đến đáp ứng MD (lr: Immune response), gen HLA:

+ MCH I : trình diện KN nội bào cho CD8

+ MCH II: trình diện KN ngoại bào cho CD4

⇒ **Thể LS của VKTPTN liên quan với MCH (I,II)**

♦ Nhiều loại đáp ứng MD: diễn ra khác nhau tùy thể LS ; giai đoạn tiến triển của phản ứng viêm.

+ Hệ thống MD bẩm sinh chi phối đáp ứng viêm cấp

+ Hệ thống MD thích nghi chi phối đáp ứng viêm mạn

⇒ **Đáp ứng miễn dịch khác nhau giữa các cá thể và giữa các thể lâm sàng của bệnh VKTPTN.**

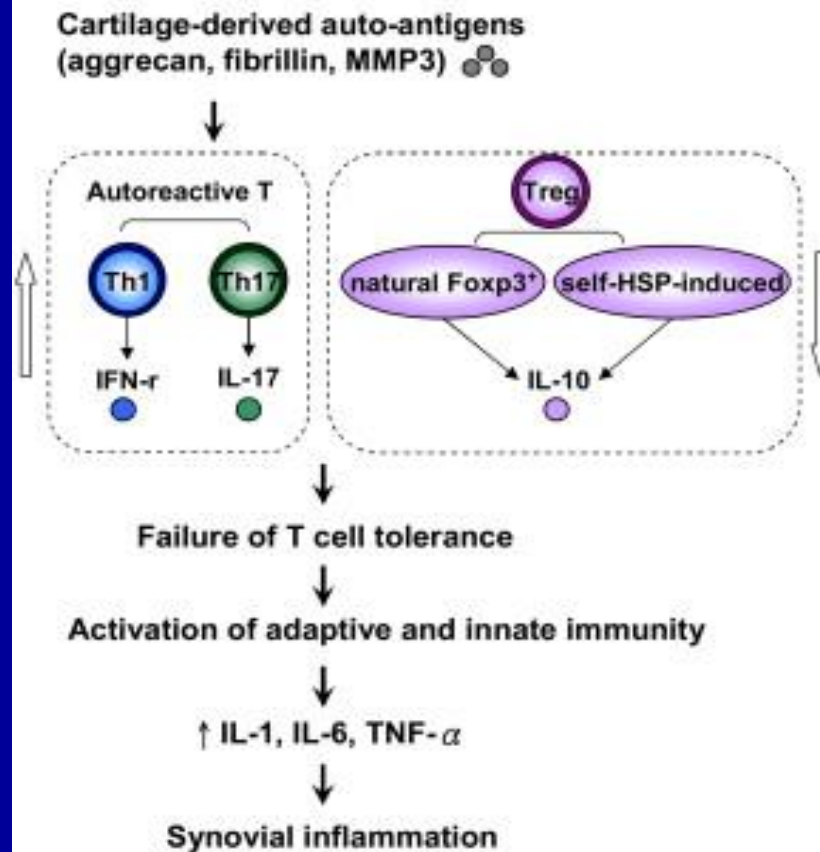
nhớ để điều trị, kiểm soát md bẩm sinh trong cấp và ks thích nghi trong mạn.

SINH LÝ BỆNH

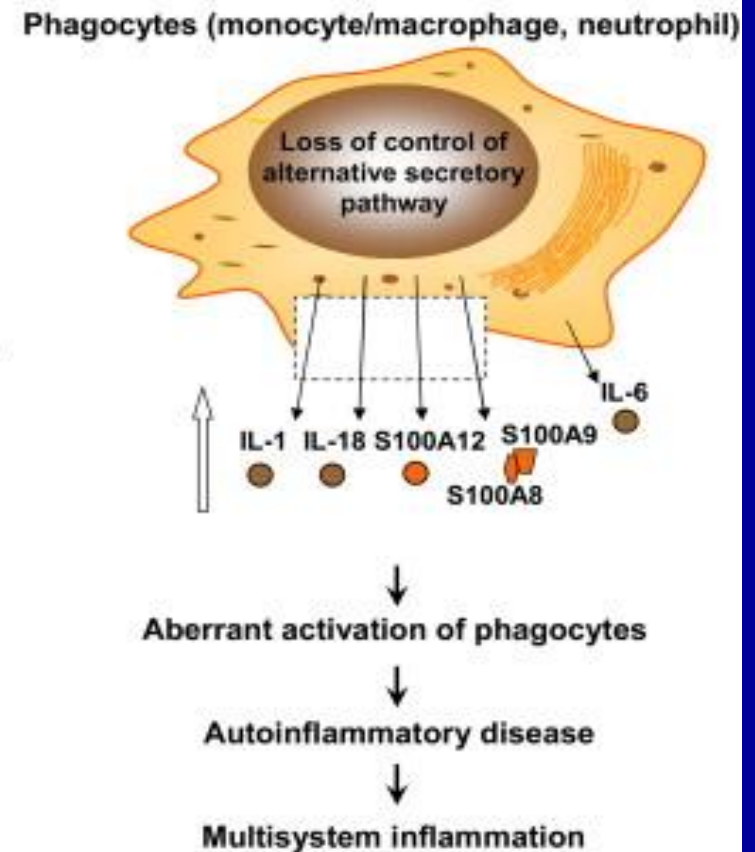
viêm mạn

viêm cấp

A. Oligo/Polyarticular JIA Adaptive immunity



B. Systemic JIA Innate immunity

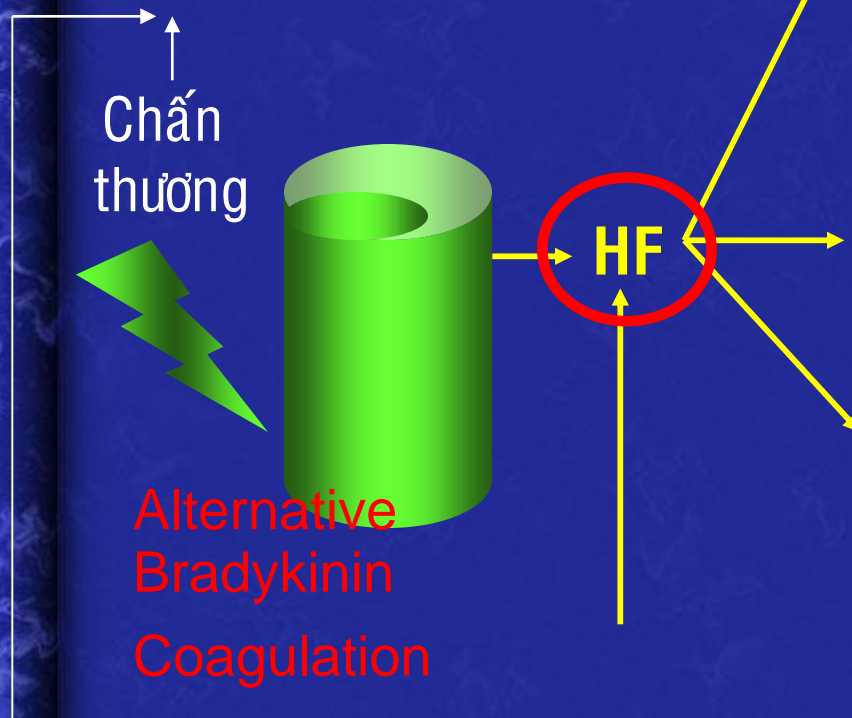


Vai trò của đáp ứng MD bẩm sinh (innate immune system) trong bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên

ĐÁP ỨNG VIÊM CẤP: LTH1/ khớp; Tb viêm

Neutrophils; monocytes;

MAST CELLS: IL1; IL12; IL6; IL8; TNF α



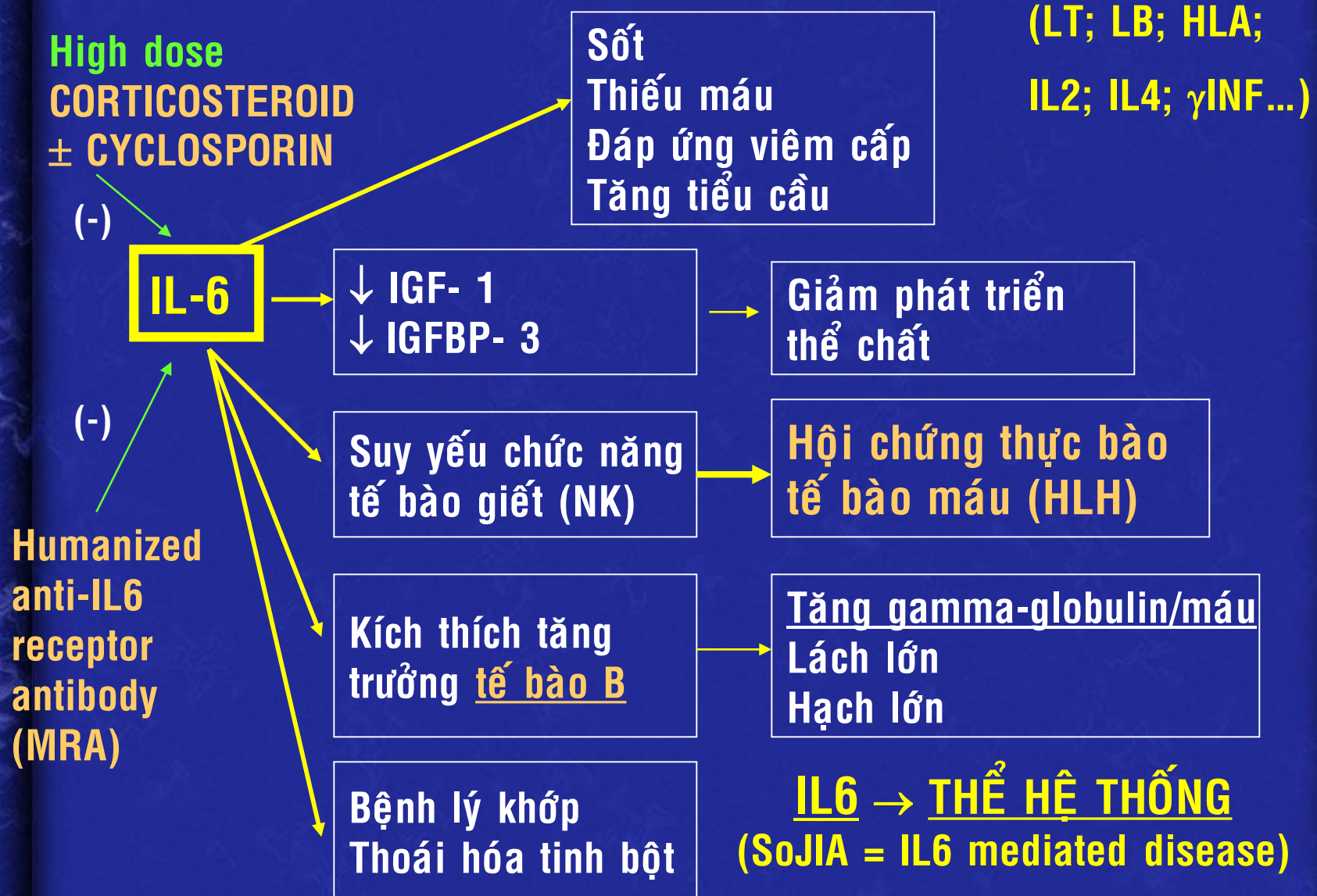
Chuỗi các yếu tố đông máu bị hoạt hóa do sự phân chia của yếu tố XI

Prekallikrein → kallikrein ⇒ sản xuất **Bradykinin** (tăng tính thấm mạch máu + đau)

Kallikrein phân cắt C5 thấm ra từ dòng máu dưới tác động của Bradykinin → **Hoạt hóa dòng thác bổ thể theo đường tắt.**

**Chấn thương khớp phóng thích collagen hoạt hóa yếu tố Hageman (HF).
KN nội / ngoại bào gắn lên TLR, hoạt hóa đáp ứng MD bẩm sinh**

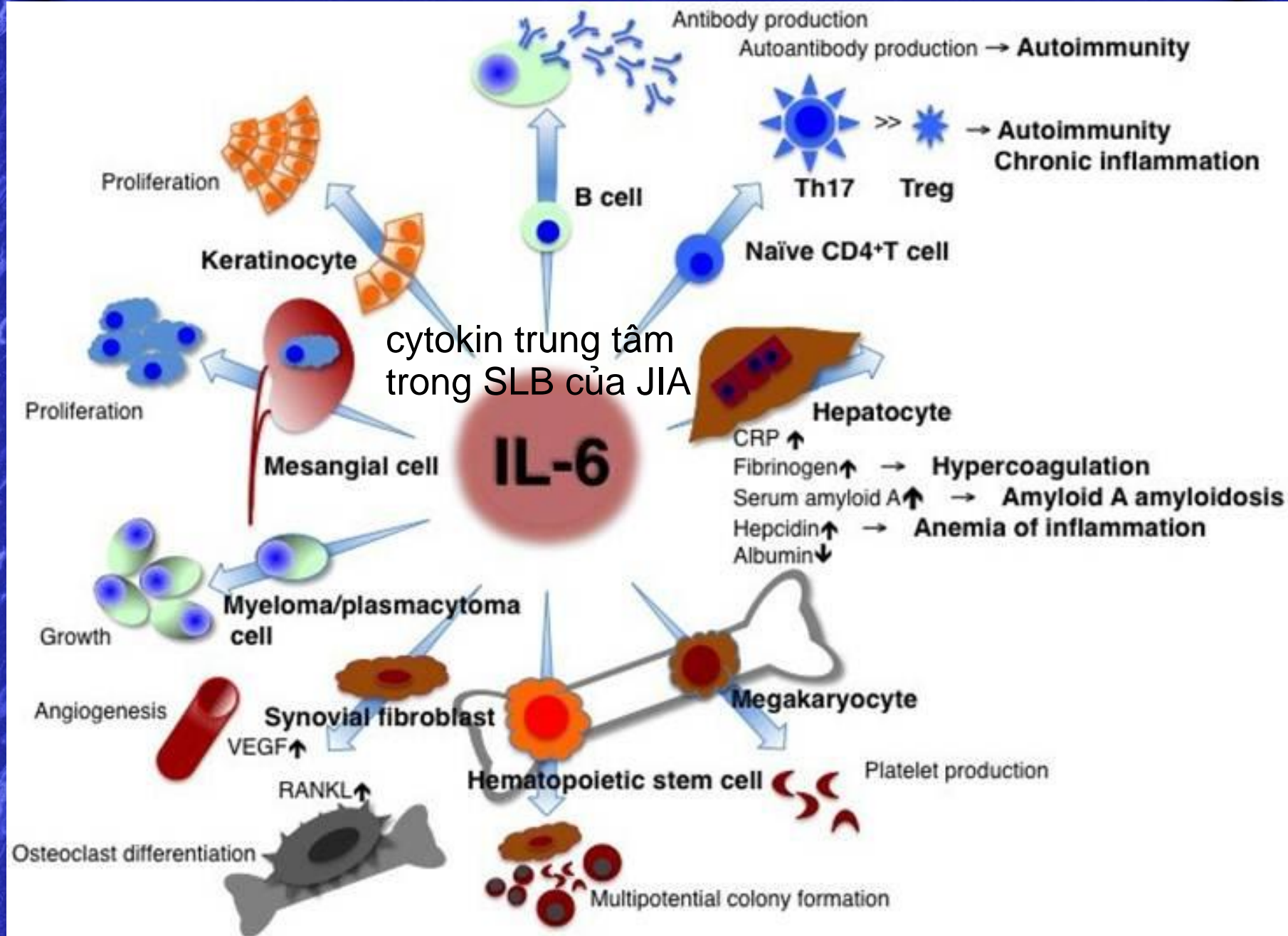
Vai trò của đáp ứng MD thích nghi (adaptive immune system) trong bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên: ĐÁP ỨNG VIÊM MẠN



TNF α chỉ phối đáp ứng MD: THỂ ÍT KHỚP VÀ ĐA KHỚP



cytokin trung tâm
trong SLB của JIA



CÁC TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN VIÊM KHỚP MẠN THIỂU NIÊN

TÊN	ACR (JRA)	EULAR (JCA)	ILAR (JIA) học cái này thôi
Danh pháp Tuổi khởi phát Thời gian viêm khớp Týp khởi phát	Viêm khớp dạng thấp thiếu niên < 16 tuổi 6 tuần 1. Thể ít khớp 2. Thể đa khớp 3. Thể hệ thống	Viêm khớp mạn thiếu niên < 16 tuổi 3 tháng 1. Thể ít khớp 2. Thể đa khớp 3. Thể hệ thống 4. Viêm khớp dạng thấp thiếu niên RF (+) 5. Viêm khớp vẩy nến thiếu niên 6. Viêm cột sống dính khớp thiếu niên	Viêm khớp tự phát thiếu niên < 16 tuổi 6 tuần 1. Thể ít khớp (giới hạn; lan rộng) 2. Thể đa khớp RF (+) 3. Thể đa khớp RF (-) 4. Thể hệ thống 5. Viêm khớp vẩy nến 6. Viêm điểm bám gân 7. Viêm khớp không phân loại
THỂ HỆ THỐNG	* Viêm khớp với sốt đặc trưng của bệnh * Loại trừ các bệnh biểu hiện hệ thống: BHC; NTH; Bệnh mô liên kết ...	Viêm khớp với sốt đặc trưng của bệnh chủ yếu gân gót rùi sau sẽ đến khớp: khớp háng, vùng chậu, cột sống	Viêm khớp + Sốt kéo dài > 2 tuần, sốt cơn ≥ 3 ngày + 1/ các dấu hiệu: Hồng ban không cố định / Hạch to lan tỏa Gan to / lách to Viêm màng thanh dịch

RF chỉ giúp tiên lượng chứ không giúp chẩn đoán (bởi vì nó có rất nhiều thể LS trong này, trong khi đó viêm khớp dạng thấp ở người lớn RF+ rất đơn giản).
bệnh nhân nào có RF (+) sẽ diễn tiến đến viêm khớp tự phát người lớn còn bệnh nhân nào RF (-) thì không diễn tiến đến viêm khớp tự phát người lớn

Viêm khớp không phân loại: không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán 1 trong 6 thể ở trên hoặc nó kết hợp cả hai tiêu chuẩn chẩn đoán của 2 trong các thể ở trên (hỏi thi nha)

Trong các thể lâm sàng thì 4 nhóm đầu hay gặp nhất.

- Viêm điểm bám gân: hiếm gặp, biểu hiện tổn thương cột sống nên đôi khi nó được xếp vô nhóm viêm cột sống dính khớp.
- Viêm khớp vẩy nến thì thuộc bên da liễu rồi (thuộc nhóm viêm khớp sang thương da dạng vẩy nến).

Thể ít khớp giới hạn có nghĩa là trong vòng 6 tháng đầu BN bị < 4 khớp, 6mo sau có thể bị nhiều hơn vẫn gọi là thể ít khớp giới hạn. Ít khớp lan rộng có nghĩa là trong vòng 6mo đầu bị ít khớp xong bị nhiều khớp gây đau khớp, ví dụ như tháng đầu tiên bệnh nhân bị 2 khớp, tháng thứ 2 bệnh nhân bị thêm khớp thứ 3, tháng thứ 4 bệnh nhân bị 5 khớp. Trong vòng 6 tháng bệnh nhân bị 5 khớp trở lên gọi là thể ít khớp lan rộng

CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán xác định bệnh VKTPTN dựa trên cơ sở loại trừ các bệnh lý khớp khác ở trẻ em :

- @ Nhiễm trùng (virus, vi trùng)
- @ Hậu nhiễm trùng (HC Reiter, thấp khớp cấp...)
- @ Loạn sản máu (bạch huyết cấp, hémophilie...)
- @ Neoplasm
- @ Không viêm (đau chi lạnh tính, còi xương...)
- @ Bệnh mô liên kết (Lupus đỏ, Kawasaki, Behçet...)
- @ Viêm khớp thứ phát sau viêm ruột, bệnh vẩy nến...
- @ Bệnh khác: ↓ gamma globulin máu, sarcoidosis...

HC Reiter hoặc viêm khớp phản ứng, khi bị viêm kết mạc, một thời gian sau bị đau khớp. Đôi khi bị nhiễm trùng tiêu hóa một thời gian sau bị đau khớp, gọi là viêm khớp phản ứng.

Thấp khớp cấp thường không diễn tiến mạn tính mà diễn tiến cấp tính. Một bệnh nhân đau khớp > 3 tháng không nghĩ thấp khớp cấp mà nghĩ bệnh lý viêm khớp mạn, thứ phát sau Hemophilia, ung thư, bệnh mô liên kết như lupus, viêm khớp thứ phát sau viêm ruột, vẩy nến, giảm gammaglobulin máu, đau chi lạnh tính, đau khớp do tăng trưởng và đau khớp do vận động.

Đau khớp do tăng trưởng, ban đêm xương dài ra, đo đó căng dây chằng ra, gây đau, vài ngày hết. Lùn do mình thức khuya nhiều quá nên không phát triển chiều cao được, đến 25 tuổi ngừng tăng trưởng xương.

Đau khớp do vận động, bé đi chơi nhiều, chạy nhiều hay đau chân là đau khớp lành tính. Nếu đau khớp vài ngày hết không thiếu máu, không sưng khớp, em bé ăn uống chơi được, các bạn yên tâm đó là đau khớp lành tính thôi

TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

PLLS ĐD LS	THỂ ĐA KHỚP RF(+) và RF(-)	THỂ ÍT KHỚP Giới hạn; lan rộng	THỂ HỆ THỐNG Đơn giản; phức tạp
Tỷ lệ thường gặp	30 - 40%	50%	10 - 20%
Số khớp viêm	≥ 5	≤ 4	Thay đổi
Tuổi khởi phát	Mọi lứa tuổi (đỉnh cao 1- 3tuổi)	Lứa tuổi nhỏ (đỉnh cao 1- 2tuổi)	Thời kỳ trẻ em (không đỉnh cao)
Tỷ lệ Nữ / Nam	3 : 1	5 : 1 <small>tổng thì nữ>nam [hormone g.tính]</small>	1 : 1
Biểu hiện ngoài khớp	Thường nhẹ	Không có	Nặng
Viêm màng bồ đào mạn tính	5 %	20 % (tầm soát mắt mỗi 3-6m)	Hiếm
@ RF (+)	20 % (tăng với tuổi)	Hiếm	Hiếm
@ ANA (+)	40 – 50 %	75 – 85 %	10 %
Tiên lượng	Tương đối tốt nhóm RF (+) : dè dặt	Thường tốt (biến chứng mắt)	Tương đối đến xấu

RF chỉ giúp tiên lượng chứ không giúp chẩn đoán

Thể ít khớp hay có b/c viêm màng bồ đào và hay có kháng thể ANA (+).

Tình huống BN viêm khớp thể ít khớp mình cho BN tầm soát biến chứng mắt để kiểm tra viêm màng bồ đào.

ana là xn quan trọng nhất. ana dương là cho tầm soát viêm màng bồ đào.

Thể đa khớp thì XN quan trọng nhất cần làm là RF giúp tiên lượng.

Thể hệ thống không có tự kháng thể. Điều này giải thích tại sao nó không có hệ thống miễn dịch bẩm sinh, nên không sinh ra kháng thể.

Kháng thể qua miễn dịch thích nghi. Thể hệ thống xét nghiệm quan trọng nhất mình cần làm là phản ứng viêm: IL6, TNF alpha

Slide dưới:

- anti ds-DNA là để chẩn đoán phân biệt với lupus, có lupus hay không
- Lưu ý ANA là ít khớp, RF là đa khớp, IL 6 và TNF alpha là hệ thống, ASO là thấp khớp cấp

CẬN LÂM SÀNG

1.1 Phản ứng viêm & miễn dịch:

- Công thức máu; tiểu cầu đếm; tốc độ lắng máu; CRP.
- Điện di protein huyết tương
- ANA; RF; ASO; anti-CCP ...
- IL6 ; TNF α

1.2 Xét nghiệm đánh giá tổn thương xương:

- ◆ X quang xương khớp quy
- ◆ Siêu âm khớp
- ◆ Chọc dịch khớp
- ◆ Sinh thiết màng hoạt dịch
- ◆ Nội soi khớp

1st XN phản ứng viêm: CTM, tiểu cầu đếm, tốc độ lắng máu, CRP.

2nd XN miễn dịch: điện di protein huyết tương, các tự kháng thể, nếu nặng làm thêm IL6, TNF alpha (đáp ứng miễn dịch thích nghi)

3rd CDHA, BN đau ở đâu thì làm ở đó (VD đau khớp gối thì chụp khớp gối) NS chỉ khi nào nghi ngờ có dị vật khớp)

1.3 XN cần thiết cho chẩn đoán loại trừ:

Tùy bệnh cảnh lâm sàng: tủy đồ; MRI, ...

Đánh giá hoạt tính bệnh theo JADAS - score

The Juvenile Disease Activity Score (JADAS)

Điểm số JADAS được tính là tổng điểm của 4 thành phần riêng lẻ:

$$\text{JADAS} = \text{PtGA} + \text{PGA} + \text{VS} + \text{AJC}$$

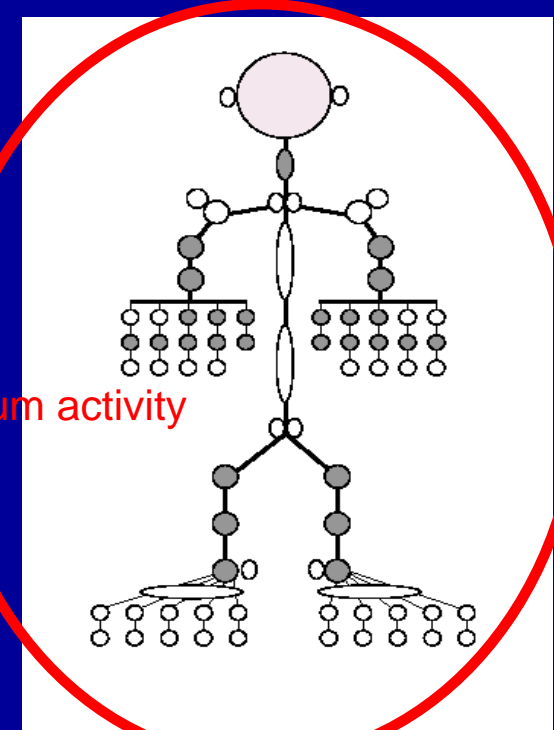
- PtGA: Điểm số HTB được đánh giá bởi cha mẹ / bệnh nhi (0-10) 0 = very well and 10 = very poor;
- PGA: Điểm số HTB được đánh giá bởi bác sĩ thăm khám bệnh nhi (0-10) 0 = no activity and 10 = maximum activity
- VS: Tốc độ lắng máu giờ đầu (mm) được hiệu chỉnh theo công thức sau: $\text{VS} > 120 \text{ m/h are given } 100 \times (\text{VS} - 20)/10$
- AJC: Số khớp viêm hoạt động

► Thường dùng JADAS-27

► Đánh giá hiệu quả điều trị : (Bultavic)

Cải thiện: - 5,5 điểm

Xấu hơn: + 1,7 điểm



HTB Tổng điểm: 0 - 57 điểm

HTB nặng:

Đa khớp: 8,4

Ít khớp: 4,2

(Consolaro 2014)

- Thang điểm đánh giá nặng nhẹ – 4 chỉ số
- Ô bôi đen là tính. Cổ 1 khớp, khớp vai bỏ, tính khớp cổ tay, khớp khuỷu, tính khớp bàn ngón 1, 2, 3, liên đốt gần 1, 2, 3, 4, 5, ở chân khớp háng, khớp gối, khớp cổ chân, bỏ mấy khớp kia.

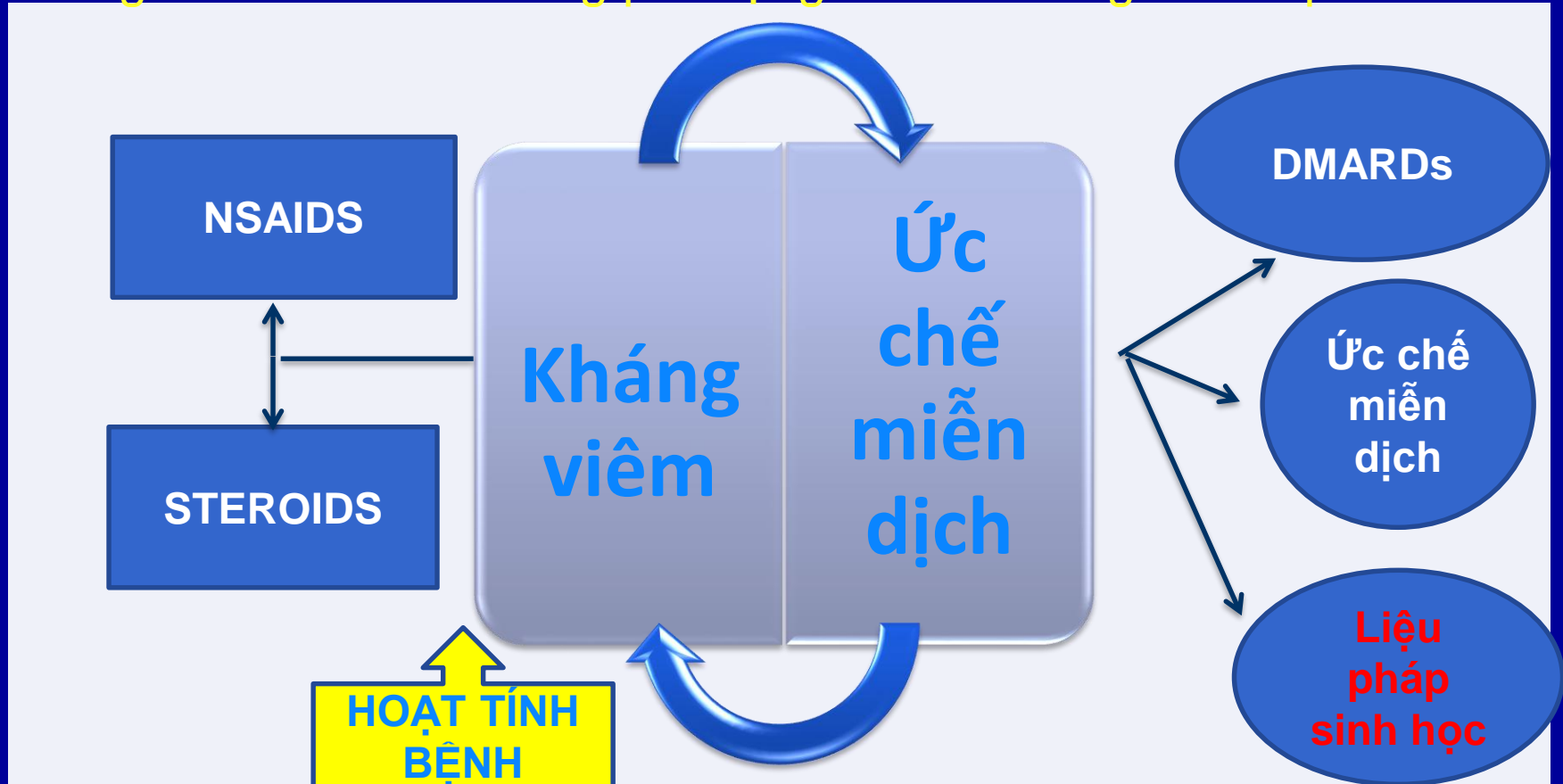
ĐIỀU TRỊ

Nguyên tắc điều trị:

- ◆ Điều trị phù hợp với cơ chế bệnh sinh
- ◆ Bảo tồn chức năng khớp & điều trị TC ngoài khớp
- ◆ Tâm lý trị liệu
- ◆ Phối hợp nhiều chuyên ngành: khớp nhi, chỉnh hình nhi, phục hồi chức năng, mắt, tai mũi họng, dinh dưỡng, học đường, xã hội...
- ◆ Chọn lựa thuốc điều trị:
 - + Mức độ nặng của hoạt tính bệnh (HTB) JADAS - score
 - + Mức độ tăng đáp ứng miễn dịch A/G của protein
 - + Mức độ tổn thương xương

Điều trị dựa theo cơ chế bệnh sinh

Viêm cấp dùng kháng viêm, viêm mạn dùng ức chế miễn dịch
Chống viêm tích cực để ngăn phản ứng viêm tiến triển gây hủy xương sớm và tổn thương phủ tạng. ỨCMĐ để giảm tái phát.



Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) act by altering the underlying disease rather than treating symptoms. They're not painkillers, but they'll reduce pain, swelling and stiffness over a period of weeks or months by slowing down the disease and its effects on the joints.

Hai yếu tố then chốt :

cửa sổ cơ hội là BN đến, mình điều trị tích cực thì BN quay trở lại cuộc sống bình thường. Thời gian đó mình bỏ qua thì BN không quay trở lại như bình thường.

Hai yếu tố then chốt :

- **Cửa sổ cơ hội (Window of opportunity)** : DMARDs cổ điển, điều trị sớm và tích cực phản ứng viêm để **chuyển từ dạng bệnh hoạt tính sang không hoạt tính**, nhằm hạn chế tổn thương cấu trúc do bệnh.
- **Điều trị theo mục tiêu (Treat to target)** : DMARDs sinh học, khái niệm này liên quan đến kỷ nguyên của **liệu pháp sinh học**. Chỉ định đối với các trường hợp hoạt tính bệnh nặng, kháng trị. Mục đích nhằm **đạt được sự lui bệnh lâm sàng và dưới lâm sàng, duy trì tình trạng lui bệnh trong thời gian dài**.

Điều trị theo mục tiêu là các bạn nắm được đúng thể lâm sàng của nó thì điều trị thể đó. Ví dụ như BN bị thể ít khớp thì mình điều trị theo phác đồ thể ít khớp, BN bị đa khớp thì mình điều trị theo phác đồ đa khớp. Cái khó ko phải là điều trị, điều trị có phác đồ hết, cái khó là chẩn đoán ra được.

ĐIỀU TRỊ VIÊM CẤP

(Đáp ứng miễn dịch bẩm sinh)

THUỐC ĐIỀU TRỊ TRIỆU CHỨNG

1. THUỐC KHÁNG VIÊM

BN nhẹ, trung bình thì dùng NSAIDs, nặng mới corticoid.
Khi điều trị NSAIDs thường 2 tuần có đáp ứng, nếu sau 2 tuần không đáp ứng thì ta phải chuyển sang corticoid

◆ KHÁNG VIÊM KHÔNG CORTICOID (NSAIDs):

- Aspirine : 75 – 100mg /kg/ ngày, chia 4 lần
- Naproxen: 15 – 20 mg /kg/ ngày, chia 2 lần
- Ibuprofen: 35 mg /kg/ ngày, chia 3 – 4 lần
- Tolmetin : 25 mg /kg/ ngày, chia 4 lần

◆ CORTICOID: 3 đường: tiêm nội khớp, uống, TTM: tùy mức độ hoạt tính của bn tổn thg 1 khớp: tiêm nội khớp, (có đường bôi ngoài da but ko xài)

Prednisone; Methyl prednisolone

2. THUỐC GIẢM ĐAU như là Panadol, efferagan điều trị tạm thời

khi ta dùng thuốc trị đáp ứng viêm cấp không phải lúc nào cũng thành công (30% dung NSADs là cải thiện, hầu như phải sd corticoid hết, nhưng mà nếu dùng phải giảm liều từ từ, tuy nhiên có những trường hợp trẻ bị nghiện thuốc, nếu giảm liều thì các triệu chứng sẽ xuất hiện trở lại, nên rõ ràng là nếu sử dụng lâu dài hậu quả sẽ rất là lớn (do ta mới chỉ kiểm soát đáp ứng viêm cấp, còn đáp ứng viêm mạn ta chưa kiểm soát), khi đó ta phải điều trị miễn dịch thích nghi thông qua đáp ứng viêm mạn

ĐIỀU TRỊ VIÊM MẠN

(Đáp ứng miễn dịch thích nghi)

ĐIỀU TRỊ CƠ BẢN

trong bệnh cấp tính ko dùng tg dài dc, nhưng ngưng liều thì dễ tái phát trở lại nên phải dùng thêm ucmd để duy trì time dài

◆ THUỐC THAY ĐỔI DIỄN TIẾN BỆNH (DISEASE MODIFYING

ANTIRHEUMATIC DRUGS, DMARDs cổ điển): Sulfasalazine (SSZ);

Hydroxychloroquine (CHQ); Methotrexate (MTX) bằng chứng IA

◆ THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH : ít dc sd do bằng chứng rõ ràng, chỉ sd trong đau khớp có tổn thg mm

+ Cyclosporine A, Azathioprine, Cyclophosphamide ...

+ Liệu pháp MD: gamma globulin

ĐIỀU TRỊ SINH HỌC (HTB nặng / kháng trị)

Ức chế IL6 : **Tocilizumab** (Actemra)

Ức chế IL1 : Anakinra

Kháng TNF α : Etanercept (Enbrel); Infliximab; **Adalimumab**

Ức chế tế bào B - CD20 : Rituximab (Mabthera)

Ức chế tế bào T : Abatacept

liệu pháp sinh học tác động vô mức phân tử, tác động vô cytokines – enzym gây viêm, hầu như không ảnh hưởng tới ĐBG. ĐBG sinh ra cytokines gây viêm. Liệu pháp sinh học block IL6, đó là điều trị nhắm trúng đích, thay vì bây giờ nó đi dội bom nguyên tử thì nó chỉ rải điệp viên đi đánh thôi, đánh từng thằng nhỏ nhỏ. Do đó dùng không ảnh hưởng nhiều, nguy cơ nhiễm trùng giảm xuống.

MTX ko nên phối hợp với NSIADs vì làm giảm hoạt tính và tăng độc thận

Sulfo thì phối hợp NSAIDs / corticoid đều ok

Khi điều trị thuốc này thì bé sẽ hồi phục và ngưng được thuốc kháng viêm, gồm 3 loại thuốc trong đó Methotrexate thuộc nhóm 1A (vàng) trong điều trị bệnh. Sulfasalazine ít nhất là 1 tháng, Methotrexate ít nhất là 3 tháng mới hiệu quả
=> Tx thì bắt buộc phải xài kháng viêm, đến khi có td thì giảm liều kháng viêm.

Nhưng thực tế là chỉ 50% BN đáp ứng với MTX, nên ta phải hoặc là dùng kháng viêm tiếp (đánh đổi nguy cơ) hoặc là dùng thuốc khác như thuốc ức chế miễn dịch mạnh hơn (nhưng độc tính sẽ mạnh hơn, như Cyclosporine gây xuất huyết bàng quang, Azathioprine gây giảm bạch cầu do ức chế tủy)

Do những thuốc trên nhiều nguy cơ quá nên người ta mới phát minh ra các thuốc mới: điều trị sinh học (VN có Tocilizumab và Adalimumab) (thông thường thì 3 tháng cũng có tác dụng, thông thường tỉ lệ trên 90%, TDP là tối thiểu, tuy nhiên nhược điểm của các thuốc này là kháng thể đơn dòng khi đưa vào cơ thể sẽ sinh ra kháng thể chống lại nó dùng nhiều sẽ bị trơ khi đó phải đổi thuốc, nên để hạn chế điều này ta phải dùng song song với MTX).

Tóm lại trong quá trình điều trị JIA ta tập trung vào hai việc:

- kiểm soát viêm cấp: dùng thuốc kháng viêm.
- kiểm soát viêm mạn: dùng thuốc ức chế miễn dịch

Tuy nhiên dùng thuốc kháng viêm thì tỉ lệ thất bại cao, không thể duy trì thời gian dài do tác dụng phụ, lúc này phải dùng thuốc ức chế miễn dịch (thuốc cũ cũng không thành công thì dùng thuốc mới)

ĐIỀU TRỊ VIÊM KHỚP TỰ PHÁT THIỂU NIÊN THỂ ĐA KHỚP RF (+)

NSAIDs: hoạt tính bệnh nhẹ và trung bình

bolus liều cao trong 3-5d, rồi dùng
liều thấp kéo dài: do mức độ tích
lũy ít hơn t/d phụ ít hơn

Corticoid: hoạt tính bệnh tiến triển nặng

- + Methylprednisolone: 10 - 30mg/kg/ngày TTM 3 ngày hoặc
- + Prednisone 2mg/kg/ngày, uống. Corticoid được nhanh chóng giảm liều / 1-2 tuần, duy trì liều thấp 0,5-1mg/kg/ngày
- ± Corticoid tiêm nội khớp (Triamcenolone hexacetonide)

DMARDs: kết hợp sớm Methotrexate 10mg/m²/tuần, uống
± Sulfasalazine / Hydroxychloroquine

* **Kháng trị: LPSH** Liệu pháp sinh học

Tocilizumab (Actemra) 8mg/kg TTM / 2- 4 tuần ± MTX

Hoặc **Etanercept** 0,4mg/kg TDD, 2 lần / tuần ± Methotrexate

* **Lui bệnh:** NSAIDs + DMARDs / duy trì DMARDs > 1 năm

* **Tái phát:** sử dụng lại thuốc ở thời điểm trẻ đạt sự lui bệnh

ĐIỀU TRỊ VIÊM KHỚP TỰ PHÁT THIỂU NIÊN THỂ ĐA KHỚP RF (-)

RF[-] thì nhẹ hơn nên NSAIDs mà NSAIDs thì ko MTX còn RF [+] nặng nên Corti + MTX từ đầu

NSAIDs: hoạt tính bệnh nhẹ và trung bình

DMARDs: phối hợp nếu sau 1- 2 tháng viêm khớp không cải thiện với NSAIDs.

- + Sulfasalazine và hoặc Hydroxychloroquine
- + Methotrexate: thay thế SSZ nếu sau 6 tháng bệnh không cải thiện.
- * **Lui bệnh:** NSAIDs + DMARDs. NSAIDs duy trì ít nhất 6 tháng; DMARDs duy trì > 1 năm
- * **Tái phát:** sử dụng thuốc ở thời điểm đạt được sự lui bệnh

ĐIỀU TRỊ VIÊM KHỚP TỰ PHÁT THIỂU NIÊN THỂ ÍT KHỚP

NSAIDs: hoạt tính bệnh nhẹ tiên lượng nhẹ tốt, nsaid khởi đầu, ko đáp ứng thì DMARDs thì 1-2mo như RF âm. Kháng thì sinh học thôi

Corticoid: Triamcinolone hexacetonide tiêm nội khớp có thể bắt đầu, hoặc phối hợp nếu viêm khớp không cải thiện với NSAIDs.

DMARDs: Phối hợp thêm Sulfasalazine / Hydroxychloroquine, nếu sau 1-2 tháng viêm khớp không cải thiện với NSAIDs.

Thể ít khớp lan rộng: Methotrexate thay thế SSZ, nếu sau 6 tháng bệnh không cải thiện

- * **Lui bệnh:** NSAIDs + DMARDs. NSAIDs duy trì 6 tháng, DMARDs duy trì > 1 năm
- * **Tái phát:** sử dụng thuốc ở thời điểm đạt được sự lui bệnh
- * **Kháng trị:** Etanercept / Actemra thay thế hoặc kết hợp với Methotrexate

ĐIỀU TRỊ VIÊM KHỚP TỰ PHÁT THIẾU NIÊN THỂ HỆ THỐNG

Thể LS nặng (10%); bệnh tự miễn dịch; tự viêm;

“ Nhóm bệnh phụ thuộc IL6 ”

Diễn tiến: sJIA đơn giản; sJIA phức tạp

Phức tạp có ruột gan não, VCTC, tắc mạch hoại da loét da
Đơn giản chỉ khớp.

*** sJIA Hoạt tính bệnh nhẹ : sốt, phát ban, đau khớp**

NSAIDs: bắt đầu trong 1 tháng.

Nếu viêm khớp tồn tại phối hợp:

Corticoid: Prednisone 0,25 - 0,5mg/kg/ngày

Lui bệnh sớm: duy trì NSAIDs 6 tháng đến 1 năm.

ĐIỀU TRỊ VIÊM KHỚP TỰ PHÁT THIỂU NIÊN THỂ HỆ THỐNG

sJIA phức tạp / Hoạt tính bệnh nặng : sốt kéo dài, TC toàn thân nặng, viêm màng thanh dịch => ko NSAIDs nha

* **Corticoid**: Prednisone 2mg/kg/ngày uống; không đáp ứng: Methylprednisolone 20 - 30mg/kg/ngày TTM 3-5 ngày; duy trì Prednisone uống giảm liều dần.

* **DMARDs: Methotrexate** 10 - 15mg/m² /tuần.

Chú ý: SSZ không dùng cho sJIA (nguy cơ MAS) thực bào máu
Nếu > 3 tháng, HTB nặng vẫn tiến triển, xem xét LPSH

* **Liệu pháp sinh học**: sJIA tiến triển > 3 tháng / biến chứng nặng (MAS; thoái hóa tinh bột; HC Felty; viêm mạch máu ...)

- **Kháng thụ thể IL6 : Tocilizumab (Actemra)** 8mg/kg TTM mỗi 2 - 4 tuần + MTX ± DMARDs khác

- Kháng IL1 (Anakinra)

- Kháng TNF α : Etanercept (Enbrel)

LƯU ĐỒ TÓM TẮT ĐIỀU TRỊ BỆNH VKTPTN

Ít khớp

NSAIDs

(Hydroxychloroquine)
Sulfasalazine

± Chích Corticoid
vào khớp

Methotrexate

Đa khớp

NSAIDs
± **Prednisone**

± Chích Corticoid
vào khớp

(Hydroxychloroquine)
Sulfasalazine, Methotrexate

Globulin MD (TTM)

Cyclosporine
Azathioprine
Cyclophosphamide

Phối hợp / Thay thế

Leflunomide

Hệ thống

Prednisone
Methylprednisolone IV

MTX

± Chích Corticoid
vào khớp

Cyclosporine
Globulin MD

Azathioprine

Cyclophosphamid

Phối hợp / Thay thế

Leflunomide

Cân nhắc điều trị sinh học
Ghép tế bào mầm (Autologous stem cell transplantation)

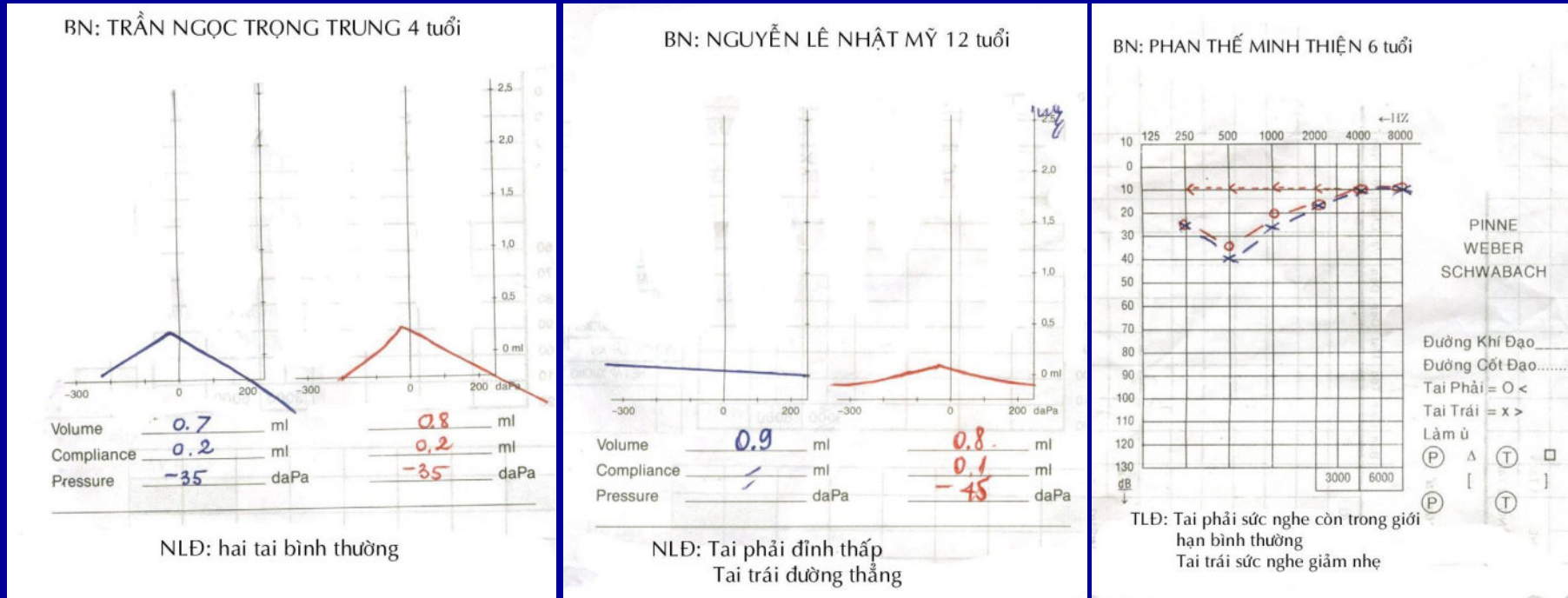
THEO DÕI & TÁI KHÁM

- ▶ VKTPTN là bệnh mạn tính, nguy cơ tàn phế cao, tử vong thường gặp ở thể HTB nặng / Kháng trị
- ▶ Bệnh nhi VKTPTN cần được tái khám định kỳ tại khoa khớp nhi :
 - * Điều chỉnh trị liệu theo mức độ tiến triển của bệnh và kịp thời phát hiện các tác dụng phụ của thuốc.
 - * Tầm soát các biến chứng ngoài khớp (VMBĐ; viêm chuỗi xương con, VMM...)

Bệnh này biến chứng hay gặp là viêm màng bồ đào, ảnh hưởng võng mạc. Ảnh hưởng chuỗi xương con, giữa 2 xương con có màng hoạt dịch, có thể viêm trong đó, gây giảm thính lực, cuối cùng hỏng ra là do viêm khớp

TỒN THƯƠNG VIÊM CỦA CHUỖI XƯƠNG CON TRONG TẠI GIỮA Ở BỆNH VKTPTN

mặc định thính lực đồ mỗi quý hoặc nửa năm.
hai cái cần làm là tai và mắt. đề thi hỏi.



- Nhận xét :**
- Tồn thương chiếm 22,1%, TCLS kín đáo
 - Không có yếu tố nguy cơ để dự đoán
 - Cần tầm soát hệ thống, hạn chế tàn phế do điếc

Phân nhóm điều trị theo ACR-2011

Nhóm viêm ít khớp: thể ít khớp giới hạn, cũng như viêm điểm bám gân, VKVN, và VKKPL có viêm từ **4 khớp trở xuống** trong toàn bộ diễn tiến bệnh.

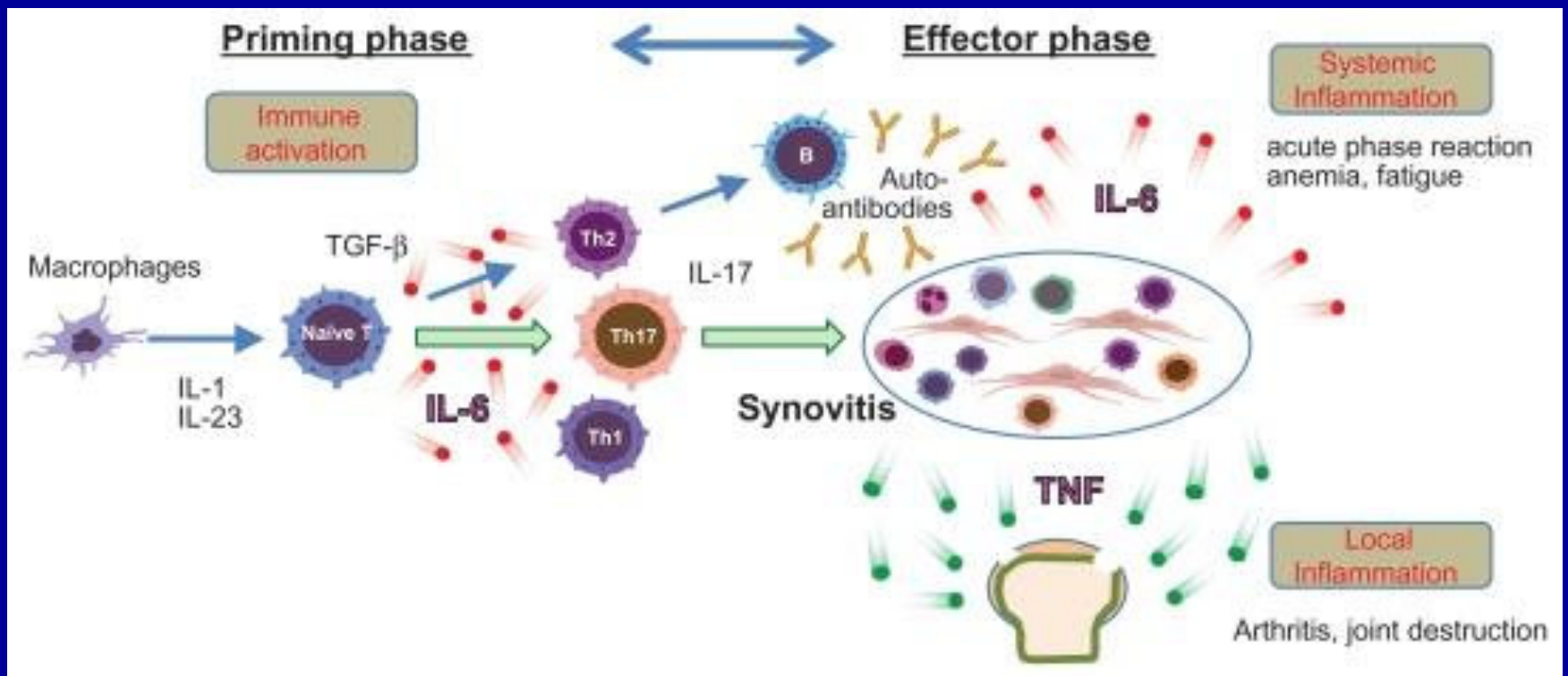
Nhóm viêm nhiều khớp: thể ít khớp lan rộng, thể đa khớp RF-dương, thể đa khớp RF-âm, cũng như viêm điểm bám gân, VKVN, và VKKPL có viêm từ **5 khớp trở lên** trong toàn bộ diễn tiến bệnh.

Nhóm viêm khớp cùng chậu hoạt động: bao gồm tất cả bệnh nhân có bằng chứng lâm sàng và hình ảnh của viêm khớp cùng chậu hoạt động. Có thể từ bất kỳ phân loại nào của ILAR.

Nhóm viêm khớp hệ thống với đặc điểm hệ thống hoạt động: bao gồm tất cả bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn ILAR cho thể hệ thống và hiện có sốt hoạt động do VKTNTTP thể hệ thống kèm hay không kèm những đặc điểm hệ thống khác nhưng không có viêm khớp hoạt động.

• Nhóm viêm khớp hệ thống với viêm khớp hoạt động: bao gồm tất cả BN thỏa tiêu chuẩn ILA cho thể hệ thống nhưng không có đặc điểm hệ thống hoạt động.

Liệu pháp sinh học



Liệu pháp sinh học

- **LPSH** : phương pháp điều trị sử dụng các kháng thể đơn dòng, hoặc thụ thể cytokin hòa tan tác động trực tiếp lên một thành phần chuyên biệt của hệ thống miễn dịch (*)
- **Chỉ định LPSH** : bệnh nhân VKTPTN ở trong giai đoạn bệnh hoạt tính với liều Methotrexate đạt tối ưu ($15\text{mg}/\text{m}^2/\text{tuần}$) trong ít nhất 3 tháng, hoặc không dung nạp hay có tác dụng phụ với Methotrexate (**)
- **Mục đích** : cải thiện hoạt tính bệnh nặng để giúp trẻ có thể đạt được sự lui bệnh hoàn toàn, tăng trưởng và phát triển bình thường.

(*) Ungar W, et al. Sem Arth Rheum 2013;42:597-618. The use of biologic response modifiers in polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: a systematic review.

(**) Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frosch M, et al. Evidence and consensus based treatment guidelines 2010 for juvenile idiopathic arthritis by the German Society of Paediatric Rheumatology. Klin Padiatr. 2011;223:386–94. doi:10.1055/s-0031-1287837.

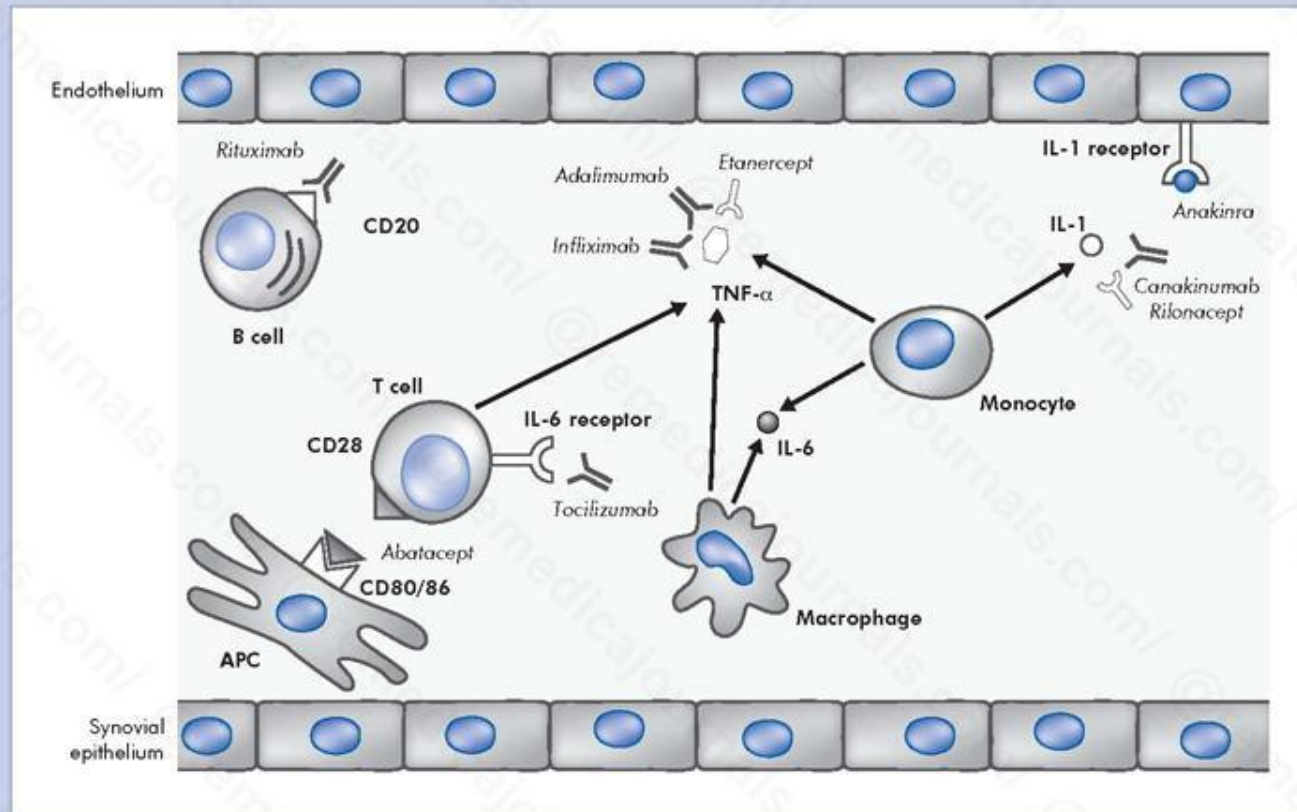
Lịch sử các thuốc sinh học

- Thuốc sinh học : “**bench to bedside**” medicine (phòng thí nghiệm đến giường bệnh).
- Các thuốc sinh học được chấp thuận dùng ở trẻ em VKTPTN:
 - Anti TNF- α : Etanercept (1999), Adalimumab (2008)
 - Anti IL-6 : Tocilizumab (2011)
 - Anti IL-1 : Anakinra
 - Ức chế tế bào B : Rituximab
 - Ức chế tế bào T : Abatacept

block cytokines gây viêm, bệnh nhân sẽ không bị viêm tiến triển, nên ngày càng được sử dụng rộng rãi. Ức chế IL6: Tocilizumab hay dùng nhất

hệ miễn dịch của mình có tế bào B, tế bào T, đại thực bào, đơn nhân, tất cả những cái này sẽ sinh ra cytokines. Bây giờ mình không cho nó hoạt động mình phải block chất truyền tin đi. Đây là nguyên tắc của liệu pháp sinh học. Thay vì ức chế miễn dịch ngày xưa mình dùng nó block hết tế bào này luôn, block như vậy bệnh nhân dễ bị nhiễm trùng. Đó là phương pháp điều trị mới.

Figure 1. Molecular targets of biologics in the pathogenesis of JIA. Inflammatory cells infiltrate the sub-lining synovial tissue and produce large amounts of proinflammatory cytokines. Depicted are the various targets that are inhibited by different biological agents to suppress the local inflammatory reaction. Receptor localizations and cytokine sources are only examples for clarity of the illustration.



APC: antigen-presenting cell; IL: interleukin; JIA: juvenile idiopathic arthritis; TNF: tumor necrosis factor.

Image courtesy of Remedica Journals

<http://www.remedicajournals.com/International-Journal-of-Advances-in-Rheumatology/Browse-Issues/Volume-7-Issue-1/Article-New-Treatment-Approaches-in-Juvenile-Idiopathic-Arthritis>

P. UYÊN 3Y

JIA



**RỐI LOẠN TĂNG
TRƯỞNG XƯƠNG**

CHÂN TRÁI

Kháng thể đơn dòng đó:

- Ko đáp ứng, có TDP thuốc MTX 3 tháng. Rất mắc tiền → dùng khi bn ko cải thiện.
 - Từ người thì ko nhưng chuột thì dị ứng.
 - Dùng lâu thì KT chống KT đơn dòng, phải đổi thuốc đó.
 - 20 năm nay dùng => thay đổi bức tranh điều trị, bn hầu như trở về cuộc sống bình thường ko bị TDP luôn. Dùng nó là nhìn em bé ko nghĩ nó bị bệnh mãn.
- Đạt ổn định lâm là ko triệu chứng CLS âm hết trong 6 tháng, khi đó vào lưu bệnh lâm sàng, khi đó theo dõi.

M. THIÊN 9Y

(JIA)

TRƯỚC ĐIỀU TRỊ



PHẢI

TRÁI

M. THIÊN 9Y
(JIA)

TRƯỚC ĐIỀU TRỊ
MTX



PHẢI

SAU ĐIỀU TRỊ
MTX 1 NĂM



PHẢI

