

# BỔ TÚC KIẾN THỨC SAU ĐẠI HỌC: CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

*Nguyễn Hoàng Thanh Vân*  
*Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế*

## Tóm tắt

Viêm khớp dạng thấp là một bệnh viêm mạn tính với biểu hiện sưng nóng đỏ đau tại khớp nhỏ và vừa, tiến triển dần đến phá hủy khớp, ảnh hưởng đến chất lượng sống của bệnh nhân. Năm 2010, Hội thấp khớp Hoa Kỳ và Hội thấp khớp Châu Âu đã đề nghị tiêu chuẩn phân loại bệnh mới nhằm chẩn đoán bệnh từ giai đoạn sớm. Tuy nhiên, hiện nay viêm khớp dạng thấp vẫn chưa có tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán. Trong khoảng 20 năm trở lại đây, cùng với các thuốc DMARDs cổ điển là sự ra đời của các tác nhân sinh học trong điều trị viêm khớp dạng thấp. Nó được xem như là một công cụ hữu hiệu đối với những trường hợp đề kháng với DMARDs cổ điển. Vấn đề ở đây là cần có sự cân nhắc cẩn thận giữa tác dụng mong muốn của thuốc với các chống chỉ định và tác dụng phụ của nhóm tác nhân sinh học này.

## Summary

### UPDATE ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

*Nguyen Hoang Thanh Van*  
*Dept. of Internal Medicine, Hue University of Medicine and Pharmacy*

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic inflammation disease characterized by swelling, tenderness joint and destruction of synovial joints, leading to severe disability and premature mobility. So, ACR/EULAR 2010 has presented some tools to assessing disease activity and a new classification criteria for an early diagnosis and treatment. However, this is not a gold criteria to diagnose RA. Pharmacological treatment should not just comprise anti-inflammatory agents and corticosteroid. The current therapeutic approach is to start elder DMARDs and biologic agents. The RA patients is selected carefully before using and following side effect of these agents.

Viêm khớp dạng thấp, như chúng ta đã biết là một bệnh lý viêm mạn tính chiếm khoảng 0,5 - 1% dân số thế giới, gây ra tình trạng phá hủy cấu trúc khớp, ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống. Tỷ lệ nam: nữ = 1: 3, gặp ở bất kỳ lứa tuổi nào, thường từ 40-60 tuổi.

Viêm khớp dạng thấp được đặc trưng bởi tình trạng viêm khớp ngoại biên đối xứng với đau, sưng và cứng khớp. Giai đoạn sớm, bệnh thường biểu hiện ở các khớp bàn ngón tay, bàn ngón chân và gối. Giai đoạn muộn, tình trạng phá hủy khớp xuất hiện ở hầu hết các khớp

ngoại biên. Mặc dù, viêm khớp dạng thấp được xem là bệnh lý tại khớp, nhưng nó vẫn biểu hiện ở các cơ quan ngoài khớp như mạch máu, da, tim, phổi... Đặc trưng của bệnh là viêm màng hoạt dịch với nhiều đợt tiến triển nặng dần. Tiên lượng lâu dài viêm khớp dạng thấp không tốt: nhiều nghiên cứu cho thấy nguy cơ tử vong ở nam giới mắc viêm khớp dạng thấp cao hơn 38% so với cộng đồng, và 55% đối với nữ giới, từ đó giảm tuổi thọ trung bình từ 3-18 năm.

Ngày nay, với tiến bộ của khoa học y học, viêm khớp dạng thấp đã được hiểu

rõ hơn nhiều so với những năm trước đây cả về cơ chế bệnh sinh, tiêu chuẩn phân loại bệnh và điều trị. Trong bài này, chúng tôi không có tham vọng đề cập đến tất cả

những tiến bộ đó, chỉ muốn tóm tắt ngắn gọn một số quan niệm mới đáng ghi nhận về bệnh viêm khớp dạng thấp trong những năm gần đây.

## 1. SO SÁNH TIÊU CHUẨN CHẨN PHÂN LOẠI VIÊM KHỚP DẠNG THẤP ACR 1987 VÀ ACR/EULAR 2010

### 1.1. Tiêu chuẩn phân loại viêm khớp dạng thấp ACR 1987

- Cứng khớp buổi sáng kéo dài trên 1 giờ
- Viêm (sưng phần mềm hay tràn dịch) tối thiểu 3 trong 14 nhóm khớp (hai bên): khớp liên đốt ngón gần bàn tay, khớp bàn ngón tay, khớp cổ tay, khớp khuỷu, khớp gối, khớp cổ chân, khớp bàn ngón chân.
- Viêm 1 trong 3 khớp ở bàn tay: khớp cổ tay, khớp ngón gần và khớp bàn ngón tay.
- Viêm khớp đối xứng

- Hạt dưới da.
- Yếu tố dạng thấp trong huyết thanh dương tính (phản ứng Waaler- Rose hoặc  $\gamma$  Latex). Hiện nay đã định lượng được yếu tố dạng thấp với giá trị tin cậy hơn.

- Dấu hiệu X quang điển hình: hình ảnh bào mòn, hình hốc, hình khuyết đầu xương, hẹp khe khớp, mất chất khoáng đầu xương.

Chẩn đoán xác định khi có  $\geq 4/7$  yếu tố. Triệu chứng viêm khớp cần có thời gian diễn biến  $\geq 6$  tuần. Tiêu chuẩn này có độ nhạy 91-94% và độ đặc hiệu 89% ở những bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tiến triển. Ở giai đoạn sớm, độ nhạy chỉ khoảng 40-90% và độ đặc hiệu từ 50-90%.

### 1.2. Tiêu chuẩn phân loại viêm khớp dạng thấp ACR/EULAR 2010

|                                                                            | Điểm |
|----------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>A. Biểu hiện tại khớp</b>                                               |      |
| 1 khớp lớn                                                                 | 0    |
| 2-10 khớp lớn                                                              | 1    |
| 1-3 khớp nhỏ (có hoặc không có biểu hiện tại các khớp lớn)                 | 2    |
| 4-10 khớp nhỏ (có hoặc không có biểu hiện tại các khớp lớn)                | 3    |
| > 10 khớp (ít nhất phải có 1 khớp nhỏ)                                     | 4    |
| <b>B. Huyết thanh (ít nhất phải có 1 kết quả xét nghiệm)</b>               |      |
| RF âm tính và anti - CCP âm tính                                           | 0    |
| RF dương tính thấp hoặc anti - CCP dương tính thấp                         | 2    |
| RF dương tính cao hoặc anti - CCP dương tính cao                           | 3    |
| <b>C. Chỉ số viêm giai đoạn cấp (ít nhất phải có 1 kết quả xét nghiệm)</b> |      |
| CRP bình thường và tốc độ lắng máu bình thường                             | 0    |
| CRP tăng hoặc tốc độ lắng máu tăng                                         | 1    |
| <b>D. Thời gian hiện diện các triệu chứng</b>                              |      |
| < 6 tuần                                                                   | 0    |
| $\geq 6$ tuần                                                              | 1    |

Chẩn đoán xác định khi 6/10 điểm (Dương tính thấp: 1-3 lần bình thường, Dương tính cao: > 3 lần bình thường).

Tiêu chuẩn mới của ACR/EULAR 2010 ra đời với nhiều ưu điểm và nhược điểm. Nó có thể áp dụng các trường hợp bệnh nhân ở giai đoạn sớm và trước khi có tổn thương trên X quang, đặc biệt các trường hợp viêm

màng hoạt dịch trên lâm sàng. Chúng ta cũng nhận thấy có một số điểm khác biệt so với tiêu chuẩn cũ: tiêu chuẩn viêm khớp đối xứng và các thay đổi về X quang khớp không được đề cập đến, thay vào đó là các xét nghiệm (tốc độ lắng máu, CRP và anti-CCP). Anti-CCP hay ACPA (anti- citrullinated protein antibody) là protein do tương bào tiết ra khi có sự gia tăng

các tế bào T đặc hiệu. ACPA sau đó sẽ kích thích quá trình biệt hóa của tế bào hủy xương và kích thích tiết TNF. Quá trình này gây giảm khối lượng xương và hình thành các pannus, là tiền căn của tình trạng viêm màng hoạt dịch trong bệnh viêm khớp dạng thấp.

Cần cần lưu ý rằng, đây chỉ là tiêu chuẩn phân loại bệnh (Rheumatoid Arthritis Classification Criteria) chứ không phải là tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh. Hiện tại chúng ta vẫn chưa có tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh viêm khớp dạng thấp. Tiêu chuẩn này không đưa ra một cách đầy đủ các xét nghiệm cần làm để chẩn đoán xác định do đó không nên áp dụng các trường hợp viêm màng hoạt dịch không xác định. Một hạn chế nữa của tiêu chuẩn mới là nó được xây dựng dựa trên những kiến thức mới phát hiện chưa được kiểm chứng đầy đủ như di truyền học, sinh hóa, huyết thanh học,

hoặc các dấu ấn về hình ảnh. ACPA là một ví dụ, dựa trên các bài báo khoa học chưa được chứng minh thì vai trò của ACPA cũng không hơn RF trong việc đưa ra chẩn đoán bệnh viêm khớp dạng thấp. Chính vì vậy, tiêu chuẩn phân loại bệnh 2010 bao gồm cả 2 yếu tố trên.

## 2. ĐÁNH GIÁ ĐỘ HOẠT ĐỘNG BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

Như chúng ta đã biết, viêm khớp dạng thấp đặc trưng bởi các đợt tiến triển cấp tính, điều này làm tăng tình trạng phá hủy xương và sụn khớp. Hiện nay, có rất nhiều công cụ được sử dụng để đo lường độ hoạt động của bệnh; tuy nhiên có rất nhiều công cụ khó áp dụng trong thực hành lâm sàng. Gần đây, hội thảo khớp học Hoa Kỳ đã khuyến cáo 5 công cụ trong thực hành lâm sàng, cụ thể như sau:

| STT | Công cụ đo lường                                                  | Mức độ hoạt động của bệnh                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | DAS 28 (VSS/CRP)<br>(Disease Activity Score with 28-joint counts) | Lui bệnh < 2,6<br>2,6 ≤ hoạt động yếu < 3,2<br>3,2 ≤ hoạt động trung bình ≤ 5,1<br>Hoạt động mạnh > 5,1     |
| 2   | SDAI<br>(Simplified Disease Activity Index)                       | Lui bệnh ≤ 3,3<br>3,3 < hoạt động yếu ≤ 11,0<br>11,0 < hoạt động trung bình ≤ 26<br>Hoạt động mạnh > 26     |
| 3   | CDAI<br>(Clinical Disease Activity Index)                         | Lui bệnh ≤ 2,8<br>2,8 < hoạt động yếu ≤ 10,0<br>10,0 < hoạt động trung bình ≤ 22,0<br>Hoạt động mạnh > 22,0 |
| 4   | PAS và PAS-II<br>(Patient Activity Scale)                         | Lui bệnh: 0-0,25<br>Hoạt động yếu: 0,26- 3,7<br>Hoạt động trung bình: 3,71-8,0<br>Hoạt động mạnh: ≥ 8,0     |
| 5   | RAPID 3<br>(Routine Assessment of Patient Index Data 3)           | Lui bệnh: 0- 1,0<br>Hoạt động yếu: 1,0-2,0<br>Hoạt động trung bình: 2,0-4,0<br>Hoạt động mạnh: 4,0-10       |

Các công cụ đo lường này cho kết quả là một chỉ số đơn độc về hoạt tính của bệnh, được khuyến cáo sử dụng trong thực hành lâm sàng và nghiên cứu khoa học. Thực tế thì công thức tính các chỉ số trên rất phức tạp và khó nhớ.

Tuy nhiên, hiện nay chúng đã được xây dựng thành công cụ tính toán trực tuyến trên internet lẫn phiên bản điện thoại di động. Điều này rất tiện lợi cho thực hành lâm sàng.

Việc đo lường độ hoạt động của bệnh có

giúp đánh giá đúng tiến triển của bệnh, điều trị đúng nhằm hạn chế biến chứng tại khớp. Trong các chỉ số trên, tiêu chuẩn đáp ứng của EULAR dựa vào sự thay đổi của DAS và DAS28. DAS28 được tính dựa trên số khớp sưng, số khớp đau, tốc độ lắng máu hoặc CRP và chỉ số đau theo thang điểm VAS.

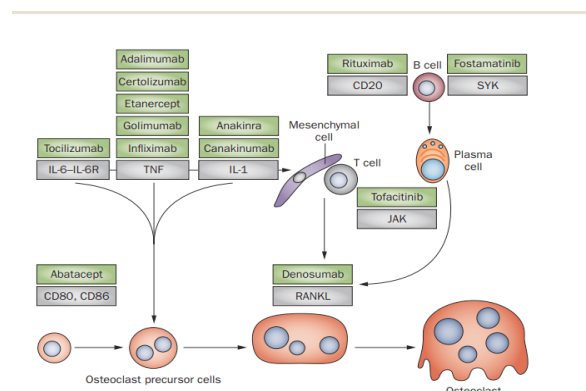
### 3. MỘT SỐ VẤN ĐỀ MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

Trước đây, việc điều trị nội khoa đối với bệnh viêm khớp dạng thấp gồm 2 dòng thuốc chính: thứ nhất là các thuốc giảm đau chống viêm steroid và non steroid; thứ hai là các nhóm thuốc DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs) cổ điển, bao gồm: Hydrochloroquine, Leflunomide, Methotrexate, Minocycline, Sulfasalazine. Có thể phối hợp 1 nhóm thuốc giảm đau chống viêm với 1 hoặc 2 nhóm thuốc DMARDs cổ điển tùy đáp ứng của bệnh.

Trong khoảng 10 năm trở lại đây, người ta ghi nhận sự xuất hiện của một nhóm thuốc mới, **các tác nhân sinh học hay DMARDs hiện đại**, được xem như là một công cụ hữu ích cho việc điều trị “nhắm đích” các trường hợp viêm khớp dạng thấp đề kháng với các nhóm cổ điển. Vậy, sự thật về nhóm thuốc này là như thế nào?

Trước tiên, chúng tôi muốn nói đến cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm khớp dạng thấp. Mặc dù, cơ chế bệnh sinh của viêm khớp dạng thấp vẫn chưa được hiểu một cách tường tận, nhưng trong khoảng 20 năm trở lại đây, nhiều vấn đề liên quan đến sự xuất hiện bệnh đã được tìm ra. MHC lớp II mà đặc biệt hơn là HLA- DR  $\beta$  được xem là đóng vai trò quan trọng trong sự xuất hiện cũng như mức độ nặng của bệnh viêm khớp dạng thấp. Các HLA- DR này sẽ kích thích các tự kháng nguyên tế bào T đặc hiệu tại khớp. Bên cạnh đó, sự biến đổi của gen PTPN 22 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22) được tìm thấy là có liên quan chặt chẽ ở bệnh nhân có RF dương tính. Như các bệnh lý viêm khớp khác, viêm khớp dạng

thấp được đặc trưng bởi viêm màng hoạt dịch với sự thâm nhập các tế bào viêm mà khởi đầu là các tế bào TCD4. Các tế bào này sẽ tiết ra các cytokine như IFN-  $\gamma$ , TNF-  $\alpha$ ; sau đó sẽ kích hoạt các đơn bào, các đại thực bào và nguyên bào sợi màng hoạt dịch tiết ra các cytokine tiền viêm như IL1, IL6 và TNF-  $\alpha$ . Đây chính là cơ sở của điều trị nhắm đích với sự ra đời của các tác nhân sinh học.



**Sơ đồ 1.** Vị trí tác động của các tác nhân sinh học

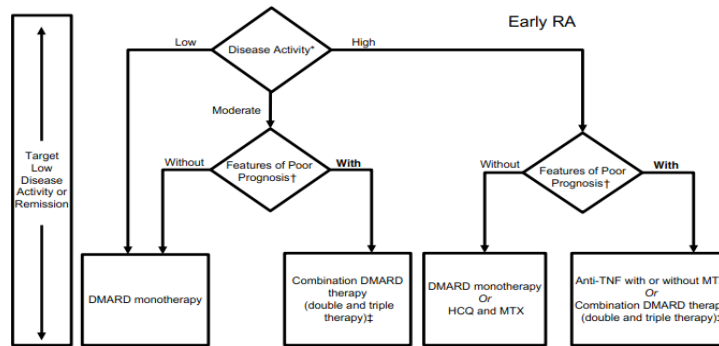
Với mong muốn điều trị nhắm đích, tranh thủ điều trị sớm những trường hợp viêm khớp dạng thấp giai đoạn cửa sổ và viêm khớp dạng thấp kháng DMARDs cổ điển, các tác nhân sinh học đang ngày càng được sử dụng rộng rãi. Điều này đang dẫn đến một số vấn đề thời sự mà EULAR 2012 đã phải đưa ra khuyến cáo về điều trị viêm khớp dạng thấp:

a. Việc chỉ định và thay thế các DMARDs cổ điển và các tác nhân sinh học tùy thuộc viêm khớp dạng thấp giai đoạn sớm hay viêm khớp dạng thấp xác định (theo sơ đồ 2 và sơ đồ 3).

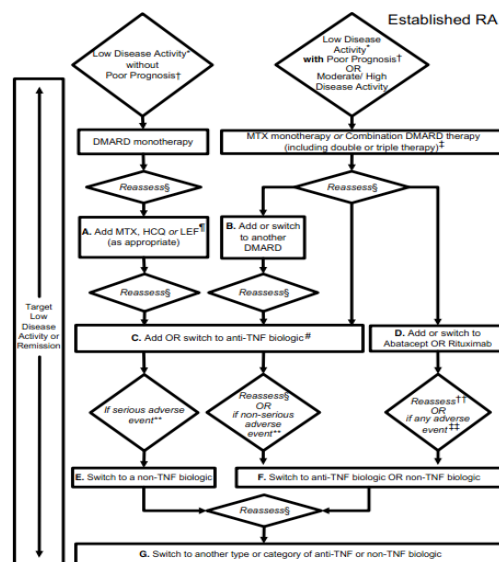
b. Việc sử dụng các tác nhân sinh học ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp kèm viêm gan (virus B hoặc C), các bệnh lý ác tính hoặc suy tim sung huyết cần cân nhắc; mức độ chứng cứ: C

c. Kiểm tra tình trạng nhiễm vi khuẩn lao ở tất cả các đối tượng đang hoặc bắt đầu điều trị với tác nhân sinh học. Đây là một trong những chống chỉ định sử dụng tác nhân sinh học.

d. Tiêm chủng cho các bệnh nhân sử dụng tác nhân sinh học: phế cầu, virus cúm, virus viêm gan, papilloma virus và thủy đậu.



**Sơ đồ 2.** Hướng dẫn ACR 2012 điều trị viêm khớp dạng thấp giai đoạn sớm



**Sơ đồ 3.** Hướng dẫn ACR 2012 điều trị viêm khớp dạng thấp xác định.

Tóm lại, việc chẩn đoán và điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp chỉ nhằm mục đích đẩy lùi tiến triển của bệnh cả về lâm sàng, X quang và chức năng của khớp. Đây là một bệnh mãn tính, quá trình điều trị lâu dài, do đó cần cân nhắc

nhiều yếu tố trước khi đưa ra quyết định điều trị. Bao gồm: chi phí điều trị, hiệu quả đạt được cũng như các tác dụng không mong muốn, các trường hợp chống chỉ định với các tác nhân sinh học và theo dõi sát bệnh suốt quá trình điều trị.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hội Thấp khớp học Việt Nam (2012), Phác đồ chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp thường gặp.
2. Hội Thấp khớp Thành phố Hồ Chí Minh (2012), Cơ chế tự miễn trong bệnh lý cơ xương khớp.
3. Daniel Aletaha et al (2010), 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria, Arthritis and Rheumatism, vol 62, No.9, pp.2569-2581.
4. Georg Schett and Ellen Gravalles (2012), Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment, Nature Review Rheumatology, vol 8, pp.656-664.
5. Jasvinder A. Singh et al (2012), 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis, American College of Rheumatology, vol 64 no 5, pp. 625-639.
6. Ling-dong Quan et al (2008), The Development of novel therapies for rheumatoid arthritis, Expert opinion ther Pat., 18(7), pp. 723-738.
7. Van Vollenhoven, R.F. (2009), Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009, Nature Review Rheumatology.