

CHƯƠNG 5**CƠ XƯƠNG KHỚP****VIÊM KHỚP DẠNG THẤP**

Mục tiêu

1. Mô tả được nguyên nhân và cơ chế sinh bệnh của viêm khớp dạng thấp
2. Trình bày được triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của viêm khớp dạng thấp
3. Mô tả được tiêu chuẩn chẩn đoán và chẩn đoán phân biệt.
4. Trình bày được các phương tiện điều trị truyền thống viêm khớp dạng thấp
5. Mô tả được các phương tiện điều trị mới.

Nội dung

I. ĐẠI CƯƠNG**1. Định nghĩa**

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là một bệnh thấp khớp mạn, tự miễn, chủ yếu ở nữ. Đây là một bệnh mang tính chất xã hội vì thường gặp, diễn biến kéo dài và di chứng do nó để lại.

2. Dịch tễ học

- Là bệnh thường gặp nhất trong các bệnh khớp. Ở Việt Nam tỉ lệ mắc bệnh là 0,5% trong nhân dân và 20% số bệnh khớp nằm điều trị tại bệnh viện. Bệnh gặp ở mọi nơi trên thế giới, chiếm 0,5%-3% dân số ở người lớn (theo tác giả Trần Ngọc Ân, hội thấp khớp Việt Nam)

- 70 - 80% là nữ giới và 60 - 70% có tuổi trên 30.
- Một số trường hợp có tính chất gia đình.

II. NGUYÊN NHÂN VÀ CƠ CHẾ SINH BỆNH**1. Nguyên nhân:** Là một bệnh tự miễn với sự tham gia của nhiều yếu tố

- Tác nhân gây bệnh: có thể là vi khuẩn, vi rút, dị nguyên nhưng chưa được xác minh chắc chắn.
- Cơ địa: bệnh có liên quan rõ rệt đến giới và tuổi.
- Di truyền: bệnh có tính chất gia đình và 60-70% bệnh nhân mang yếu tố kháng nguyên phù hợp tổ chức HLA-DR4 (trong khi ở người bình thường là 30%)
- Yếu tố thuận lợi: sau sang chấn, cơ thể suy yếu, sinh đẻ, lạnh ẩm kéo dài...

2. Cơ chế sinh bệnh

Lúc đầu tác nhân gây bệnh tác động như kháng nguyên, đến giờ vẫn chưa biết là kháng nguyên gì, gây bành trướng dòng tế bào T được kháng nguyên kích thích trên những cơ thể cảm nhiễm di truyền trong giai đoạn đầu của bệnh. Một tiểu nhóm tế bào T hoạt hoá trong màng hoạt dịch đã sản xuất nhiều cytokine khác nhau bao gồm: Interferon γ (IFN- γ), interleukin 2 (IL2), IL6 và yếu tố hoại tử u (TNF - α), có tác dụng gây viêm màng hoạt dịch kéo dài, đặc trưng của VKDT. Kích thích thêm các tế bào khác trong màng hoạt dịch (bạch cầu đơn nhân, tế bào B, tế bào màng hoạt dịch giống nguyên bào sợi), bằng cytokine hoặc tiếp

xúc trực tiếp với tế bào T hoạt hoá, sẽ dẫn đến giai đoạn bệnh thứ hai phá huỷ nhiều hơn. Các bạch cầu đơn nhân hoạt hoá và tế bào màng hoạt dịch giống nguyên bào sợi không chỉ sản xuất các cytokine tiền viêm, khác nhau (đặc biệt là IL.1 và TNF - α) và các yếu tố tăng trưởng có thể làm phức tạp thêm tình trạng viêm, mà còn kích thích sự sản xuất các metalloproteinase của chất nền và các protease khác. Chính những tác nhân này làm trung gian phá huỷ chất nền của mô khớp đặc trưng của giai đoạn phá huỷ trong VKDT.

III. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

1. Viêm khớp

1.1. Khởi phát: 85% bắt đầu từ từ, tăng dần, 15% đột ngột với các dấu viêm cấp; đa số bằng viêm một khớp, đó là một trong các khớp bàn tay (cổ tay, bàn ngón, ngón gàn), gối. Kéo dài từ vài tuần đến vài tháng rồi chuyển qua giai đoạn toàn phát.

1.2. Toàn phát: Viêm nhiều khớp

- Vị trí: Sớm là các khớp ở chi, trội ở xa gốc

+ Chi trên: cổ tay, bàn ngón, ngón gàn nhất là ngón 2 và ngón 3.

+ Chi dưới: gối, cổ chân, bàn ngón và ngón chân.

Muộn là các khớp: khuỷu, vai, háng, đốt sống cổ, thái dương hàm, ức đòn.

- Tính chất: Xu hướng lan ra 2 bên và đối xứng:

+ Sung, đau và hạn chế vận động, ít nóng đỏ, có thể có nước ở khớp gối.

+ Đau tăng nhiều về đêm gàn sáng, cứng khớp buổi sáng.

+ Các ngón tay có hình thoi, nhất là các ngón 2 và ngón 3.

+ Biến dạng khớp đặc trưng xuất hiện chậm hơn: bàn tay gió thổi, bàn tay lưng lạc đà.

2. Triệu chứng ngoài khớp

2.1. Toàn thân: Sốt nhẹ, da xanh, ăn ngủ kém, gầy, rối loạn thần kinh thực vật.

2.2. Biểu hiện cận khớp

- Hạt dưới da: nổi gồ lên khỏi mặt da, chắc, không đau d: 0,5-2cm thường gặp ở trên xương trụ gần khớp khuỷu, trên xương chày gần khớp gối, số lượng từ một đến vài hạt.

- Da khô teo, phù 1 đoạn chi, hồng ban lòng bàn tay.

- Teo cơ: rõ rệt ở vùng quanh khớp viêm, viêm gân: hay gặp gân Achille.

2.3. Rất hiếm gặp trên lâm sàng:

- Tim: Tổn thương cơ tim kín đáo, có thể có viêm màng ngoài tim.

- Phổi: Viêm màng phổi nhẹ, xơ phế nang.

- Lách: lách to và giảm bạch cầu trong hội chứng Felty

- Xương: mất vôi, gãy tự nhiên.

Ngoài ra còn có: viêm giác mạc, viêm mông mắt, đè ép các dây thần kinh ngoại biên, thiếu máu nhược sắc, rối loạn thần kinh thực vật, nhiễm Amyloid có biểu hiện chủ yếu ở thận, thường xuất hiện rất muộn.

IV. CẬN LÂM SÀNG

Gồm X quang, dấu sinh học và sinh thiết

1. *X quang*: Giai đoạn đầu thấy mất vôi ở vùng đầu xương. Sau đó là khuyết xương hay ăn mòn xương phần tiếp giáp với sụn khớp, rồi hẹp khe khớp. Sau cùng là huỷ phần sụn khớp và đầu xương gây dính và biến dạng khớp.

2. *Dấu sinh học*: Gồm dấu viêm, rối loạn miễn dịch, dịch khớp.

- Tốc độ lắng máu tăng, α_2 globulin tăng, hồng cầu giảm.

- Waaler Rose: Phát hiện yếu tố thấp trong huyết thanh. Phản ứng dương tính khi ngưng kết với độ pha loãng huyết thanh bệnh nhân từ 1/32.

- Dịch khớp: giảm độ nhầy, tăng bạch cầu, tế bào hình nho 10% số tế bào dịch khớp. tế bào hình nho là những bạch cầu đa nhân trung tính đã nuốt những phức hợp miễn dịch.

3. *Sinh thiết*: Màng hoạt dịch hay hạt dưới da.

- Sinh thiết màng hoạt dịch thấy năm tổn thương: sự tăng sinh các hình lông của màng hoạt dịch, tăng sinh các lớp phủ hình lông, xuất hiện những đám hoại tử giống như tơ huyết, tăng sinh mạch máu tân tạo, thâm nhập nhiều tế bào viêm quanh các mạch máu. Khi có từ ba tổn thương trở lên có thể hướng đến chẩn đoán xác định.

- Sinh thiết hạt dưới da: Ở giữa là một đám hoại tử dạng tơ huyết, chung quanh bao bọc bởi nhiều tế bào Lympho và tương bào.

V. TIẾN TRIỂN

Bệnh diễn biến kéo dài nhiều năm, phần lớn là tiến triển từ từ và tăng dần. Dựa theo chức năng vận động và tổn thương X Quang, người ta chia diễn biến của bệnh thành 4 giai đoạn (giai đoạn của Steinbroker):

- *Giai đoạn I*: tổn thương mới khu trú ở màng hoạt dịch, sưng đau chỉ ở phần mềm, X Quang chưa có thay đổi, bệnh nhân còn vận động được gần như bình thường.

- *Giai đoạn II*: tổn thương đã ảnh hưởng một phần đến đầu xương, sụn khớp. Trên hình ảnh X Quang có hình khuyết, khe khớp hẹp. Khả năng vận động bị hạn chế, tay còn nắm được, đi lại bằng gậy (nặng).

- *Giai đoạn III*: tổn thương nhiều ở đầu xương, sụn khớp, dính khớp một phần. Khả năng vận động còn ít, bệnh nhân chỉ còn tự phục vụ mình trong sinh hoạt, không đi lại được.

- *Giai đoạn IV*: dính khớp và biến dạng trầm trọng, mất hết chức năng vận động, tàn phế hoàn toàn. Giai đoạn này thường gặp sau 10-20 năm.

VI. CHẨN ĐOÁN

1. *Chẩn đoán xác định*: Cần phải sớm để điều trị có kết quả

1.1. Tiêu chuẩn của hội thấp học Mỹ 1987: Gồm 7 điểm, trong đó tiêu chuẩn từ 1 - 4 phải có thời gian ít nhất 6 tuần, chẩn đoán dương tính cần ít nhất 4 tiêu chuẩn, đó là

- Cứng khớp buổi sáng: kéo dài ít nhất 1 giờ.

- Sưng đau ít nhất 3 nhóm khớp trong số 14 nhóm: ngón tay gần, bàn ngón tay, cổ tay, khuỷu, gối, cổ chân, bàn ngón chân (2 bên = 14).

- Sưng đau 1 trong 3 khớp của bàn tay: ngón gần, bàn ngón, cổ tay.

- Sưng khớp đối xứng.

- Có hạt dưới da.

- Phản ứng tìm yếu tố thấp huyết thanh dương tính (Waaler-Rose +).

- Hình ảnh X quang điển hình.

1.2. Tuyên cơ sở thiếu cận lâm sàng: chẩn đoán có thể dựa vào các điểm sau

- Phụ nữ 30-50 tuổi.
- Viêm nhiều khớp xa gốc chi.
- Khởi đầu từ từ, tiến triển ít nhất 6 tuần.
- Đau trỗi về đêm và cứng khớp buổi sáng.

2. Chẩn đoán phân biệt

- Giai đoạn đầu (< 6 tuần): Cần phân biệt với:
 - + Thấp khớp cấp: dựa vào tuổi, tính chất viêm...
 - + Thấp khớp phản ứng: sau các bệnh nhiễm khuẩn, không đối xứng.
 - + Hội chứng Reiter: Viêm khớp, viêm niệu đạo và kết mạc mắt.
- Giai đoạn sau (> 6 tuần): phân biệt với
 - + Thoái khớp: lớn tuổi, không có dấu viêm.
 - + Đau khớp trong bệnh tạo keo nhất là luput ban đỏ.
 - + Viêm cột sống dính khớp: nam giới, đau cột sống lưng, thắt lưng cùng chậu.
 - + Bệnh Gút: acid uric tăng cao trong máu.

VII. ĐIỀU TRỊ

Kết hợp nhiều biện pháp: Nội, ngoại, vật lý, chỉnh hình.

1. Thể nhẹ

Số khớp viêm ít, vận động gần như bình thường (giai đoạn I)

- Aspirine: 1-2g/ngày, chia nhiều lần.
- Chloroquine: 0,2-0,4g/ngày, tác dụng ức chế men tiêu thể.
- Thuốc dân tộc: cây xấu hổ, hy thiêm, lá lốt.
- Tập luyện, điều trị vật lý, điện, siêu âm, nước suối khoáng...

2. Thể trung bình

Nhiều khớp bị viêm, vận động bị hạn chế (giai đoạn II).

- Giống như thể nhẹ nhưng cần thêm:
 - Dùng một trong các thuốc chống viêm nonsteroid: Indomethacine 50-100mg/ngày, Diclofenac: 100 - 150mg/ngày; Piroxicam 20mg/ngày.
 - Có thể dùng Corticoid liều trung bình.

3. Thể nặng

Không đi lại được, vận động còn ít hoặc mất hết (giai đoạn III).

- Corticoid liều cao: dùng ngắn hạn, bằng uống hoặc TM.
- Dùng một trong các liệu pháp: Muối vàng: tổng liều 1500-2000mg; D-Penicilamin: 300mg/ngày; Methotrexate: 7,5-10mg/tuần; Cyclophosphamide: 1-2mg/kg/ngày. Biện pháp khác như trên.

4. Điều trị mới

Những thuốc mới được giới thiệu sau đây để điều trị VKDT có thể phân thành 3 loại:

- Thuốc ức chế Cyclo -oxygenase típ 2 (Cox 2)
- Các tác nhân sinh học.
- Thuốc chống thấp khớp làm thay đổi diễn tiến bệnh (DMARD: Disease Modifying Anti - Rheumatic Drugs).

4.1. Thuốc ức chế Cox 2

Gần đây người ta đã nhận diện được ít nhất là 2 thể đồng dạng của cyclo oxygenase (Cox): Cox - 1 là 1 enzyme bản thể, có ở nhiều mô và chủ yếu liên quan đến việc sản xuất các prostaglandin cần thiết cho quá trình hằng định nội môi bình thường. Trái lại, Cox -2 là 1 enzyme cảm ứng được tìm thấy ở các mô lành với nồng độ thấp, nhưng tăng lên rõ rệt trong các mô bị viêm và liên quan đến sinh tổng hợp PGE2 ở vị trí viêm. Vì các thuốc chống viêm không steroid (AINS) thông thường ức chế viêm vừa có nhiều tác dụng phụ. Do vậy những thuốc AINS mới ức chế ưu tiên hoặc chọn lọc trên cox-2 thì có tác dụng chống viêm và rất ít tác dụng phụ, đó là ưu điểm của các loại thuốc mới.

- MELOXICAM (Mobic): viên 7,5mg và 15mg, ống 15mg.

Liều hàng ngày: 15mg/ngày, dùng 1 lần trong ngày.

- CELECOXIB (CELEBREX) viên 100mg và 200mg.

Liều hàng ngày: 100mg x 2 lần/ngày.

Tác dụng phụ của các thuốc trên gồm các tác dụng phụ chung của AINS nhưng tỷ lệ và mức độ thấp hơn nhiều so với các thuốc AINS cổ điển.

Nói chung, các AINS không làm chậm sự tiến triển phá huỷ khớp trong VKDT.

4.2. Các tác nhân sinh học

Sự quan tâm được tập trung nhiều vào các tác nhân chống TNF - α , 1 cytokine viêm chủ yếu được phóng thích bởi các đại thực bào màng hoạt dịch, tác động như 1 phân tử rất quan trọng, chỉ huy các loại tế bào khác ở màng hoạt dịch phóng thích các phân tử tiền viêm và phá huỷ khớp. Hai chất như thế, đã được công nhận để điều trị VKDT.

- ETANERCEPT: Là 1 chất nhị trùng hợp (dimer) gồm phần ngoại bào của 2 thụ thể TNF hoà tan (75kDa) hợp nhất với phần Fc trên immuno -globulin G1 (IgG1) của người. Etanercept gắn 1 cách đặc hiệu với 2 phân tử TNF - α hoặc TNF - β tuần hoàn, nên chẹn sự tương tác của chúng với thụ thể TNF trên bề mặt tế bào.

+ Chỉ định: VKDT từ vừa đến nặng trên bệnh nhân đáp ứng không đầy đủ với 1 hay nhiều DMARD.

+ Liều lượng, cách dùng: 25mg tiêm dưới da x 2 lần/tuần dùng trong nhiều tháng.

+ Tác dụng phụ: Phản ứng nhẹ tại chỗ tiêm.

- INFLIXIMAB: 1 kháng thể đơn dòng được cấu tạo bởi (vùng hằng định của kháng thể người và các vùng thay đổi của chuột nhắt, được dùng bằng đường chuyên tinh mạch và kết gắn đặc hiệu các dạng TNF - α hoà tan và xuyên màng.

+ Chỉ định: VKDT hoạt động

+ Liều lượng và cách dùng: 10mg/kg chuyên TM liều duy nhất, hoặc chia ra chuyên TM 2 lần trong tuần.

+ Tác dụng phụ: bị viêm phổi khi dùng liều thấp. Sự bất tiện khi dùng 2 loại thuốc trên là tiêm dưới da và chuyen TM có thể hạn chế sự tuân thủ điều trị.

4.3. Thuốc DMARD mới

LEFLUNOMIDE: là 1 dẫn chất của isoxazole, là thuốc DMARD mới nhất được công nhận để điều trị VKDT. Trong giai đoạn khởi phát bệnh, tế bào T CD4 hoạt hoá, tăng sinh rất nhanh leflunomide ức chế sự tăng sinh đó bằng cách ngăn chặn tế bào T sản sinh các pyrimidine cần thiết cho sự tổng hợp DNA mới trước khi phân bào.

- Trình bày: viên 100mg và viên 20 mg.

- Liều lượng và cách dùng: 3 ngày đầu: 100mg/ngày.

Từ ngày thứ 4 trở đi: 10 - 20mg/ngày.

- Tác dụng phụ: Các triệu chứng tiêu hoá, nổi mẩn ngoài da và rụng tóc, hồi phục được khi ngưng thuốc.

Ích lợi lâm sàng đầy đủ của leflunomide khi dùng đơn độc để điều trị VKDT chỉ rõ ràng sau khi dùng hàng năm.

Phương pháp sử dụng DMARD hữu hiệu

Trong phương pháp kim tự tháp truyền thống, DMARD được bắt đầu dùng tương đối muộn trong quá trình bệnh và sau đó không được sử dụng 1 cách nhất quán. Mô hình điều trị hiện nay áp dụng phương pháp răng cưa: Theo đó, DMARD được sử dụng sớm sau khi khởi phát VKDT và được tiếp tục suốt quá trình bệnh với mục đích giữ cho tình trạng mất sức của bệnh nhân gần với mức bình thường. Khi tác dụng của thuốc DMARD giảm đi, phác đồ sẽ được thay đổi bằng cách thêm 1 thuốc mới vào phác đồ đang dùng hoặc bằng cách thay thuốc. Mục đích của phương pháp răng cưa là đạt được sự cải thiện cơ bản về kết cục lâu dài cho bệnh nhân VKDT.