

VIÊM KHỚP DẠNG THẤP HUYẾT THANH ÂM TÍNH: CÂU CHUYỆN THẬN TRỌNG

ThS.BS. Huỳnh Khôi Nguyên
Khoa Nội cơ xương khớp – BV Đại học Y Dược TP.HCM

Nội dung trình bày



Đại cương viêm khớp dạng thấp

- Bệnh lý **viêm khớp mạn tính**, có tính chất **tự miễn**.
- Đặc trưng:** viêm màng hoạt dịch nhiều khớp và hiện diện nhiều tổn thương ngoài khớp.
- Hậu quả:** phá huỷ sụn khớp và xương → biến dạng khớp → tàn phế.
- Tần suất mắc chung là **5 – 7.5/100.000** người
- Tần suất mắc bệnh **cao nhất trong các nhóm bệnh lý tự miễn**.

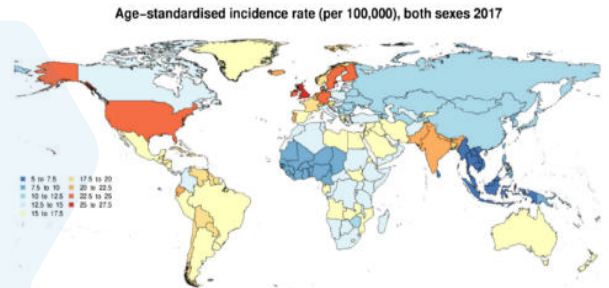
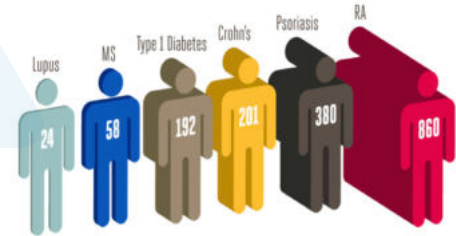


Fig. 1 Age-standardised prevalence rate (per 100,000), both sexes, 2017 (Reproduced from Annals of the Rheumatic Diseases, Safiri S et al., 78, 1463–1471, Copyright© 2019, with permission from BMJ Publishing Group Ltd)

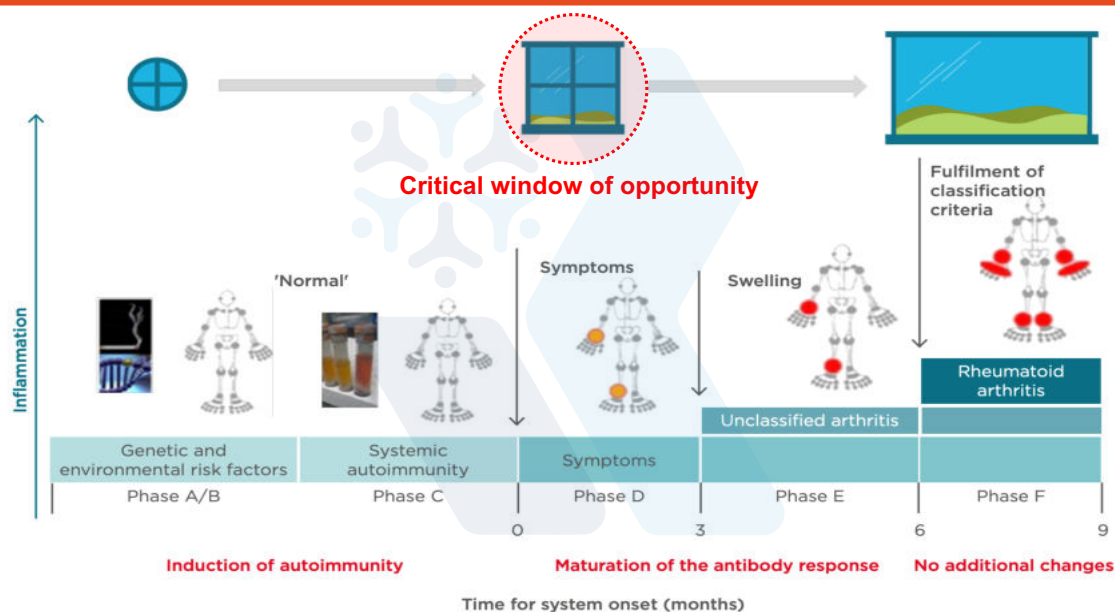


số ca mắc trên tổng 100.000 người
mắc bệnh tự miễn

3

¹ Safiri, S., Kolahi, A. A., Hoy, D., et al (2019). *Annals of the Rheumatic Diseases*, annrheumdis–2019–215920.
² Smolen, J., Aletaha, D., Barton, A. et al (2018). *Nat Rev Dis Primers* 4, 18001.

Diễn tiến viêm khớp dạng thấp



Triệu chứng lâm sàng đặc trưng

TRIỆU CHỨNG CƠ NĂNG

- Đau khớp **đối xứng, lan toả**, đặc biệt là các **khớp nhỏ ngoại vi**.
- **Cứng khớp buổi sáng kéo dài** (> 30 – 60 phút).
- Trong các đợt tiến triển: thường không sốt hoặc sốt nhẹ.
- Nếu **sốt cao nổi bật** → **lưu ý các bệnh lý khác** như viêm khớp do virus, do nhiễm khuẩn hay lupus đỏ hệ thống.

5

Triệu chứng lâm sàng đặc trưng

TRIỆU CHỨNG THỰC THỂ TẠI KHỚP

- **Khớp viêm: sưng – nóng – đau – ít tấy đỏ.**
- **Hiếm gặp ở khớp liên đốt xa**
- Viêm các bao gân duỗi/ gấp
- Hội chứng đường hầm cổ tay/ khuỷu tay/ cổ chân
- Viêm bao thanh dịch mỏm khuỷu, kén Baker vùng khoeo chân.

6

Triệu chứng lâm sàng đặc trưng

TRIỆU CHỨNG THỰC THỂ NGOÀI KHỚP

- Nốt thấp
- Tổn thương mắt (viêm khô kết mạc)
- Tổn thương phổi, tim mạch
- Hội chứng Felty
- Bệnh lý thần kinh ngoại biên và trung ương (hiếm gặp)

7

Triệu chứng lâm sàng đặc trưng

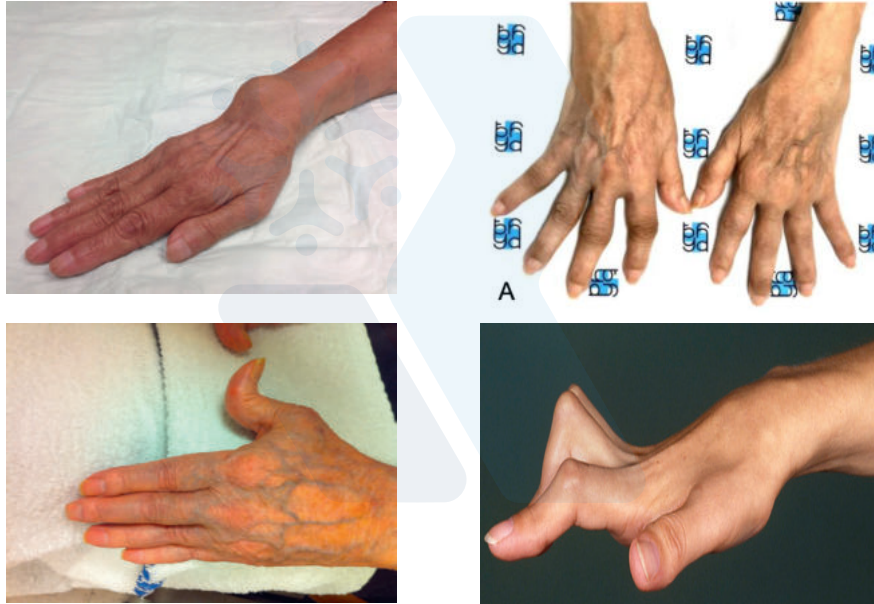


DẤU HIỆU BÀN TAY GIÓ THỜI

<https://www.oxfordmedicaleducation.com/clinical-examinations/rheumatology-examination/hand-examination/>

8

Triệu chứng lâm sàng đặc trưng



Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology 10th edition, 2017

9

Cận lâm sàng: CRP và tốc độ máu lắng

- Tuỳ theo mức độ của bệnh.
- Chỉ dấu hữu ích đánh giá tình trạng viêm.
- Là một yếu tố tiên lượng phá huỷ khớp nếu cao dai dẳng.
- Theo dõi đáp ứng điều trị.
- **LƯU Ý:** có thể tăng trong các bệnh lý khác như nhiễm khuẩn, ác tính, chấn thương.

Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology 10th edition, 2017

10

Yếu tố thấp (RF – Rheumatoid Factor)

- Tự kháng thể kháng lại đoạn Fc của IgG.
- 50 – 70% bệnh nhân VKDT có RF (+), đặc biệt ở các bệnh nhân có HLA – DR4, bệnh nặng, tiến triển nhanh, có biểu hiện ngoài khớp, có bào mòn khớp.
- Hiệu giá RF càng cao → tiên lượng bệnh càng nặng.
- **Độ đặc hiệu không cao**, RF (+) ở 1% người trẻ khỏe mạnh và 5% ở người trên 70 tuổi. Cũng có thể dương tính ở một số bệnh lý khác.

Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology 10th edition, 2017

11

Kháng thể kháng CCP (ACPA)

- Citruline được tạo thành từ a.a Arginine, sau khi loại nhóm amin.
- Ở bệnh nhân VKDT có sự sản xuất kháng thể kháng lại các chuỗi peptide chứa citruline.
- **Anti-CCP có độ nhạy tương đương RF và độ đặc hiệu cao hơn RF** trong chẩn đoán phân biệt VKDT và các loại viêm khớp khác.

Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology 10th edition, 2017

12

Kháng thể kháng CCP (ACPA)

- Anti – CCP (+) là một **chỉ dấu tiên đoán phát triển VKDT về sau (90% bệnh nhân viêm khớp chưa xác định tiến triển tới VKDT trong vòng 3 năm nếu Anti-CCP (+))**.
- Anti – CCP (+) là **yếu tố tiên lượng độ nặng và tiến triển của bệnh**.
- Anti CCP/ ACPA có **liên quan đến bệnh phổi mô kẽ và bệnh lý tim mạch do VKDT**.

Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology 10th edition, 2017

13

Anti-CCP và RF

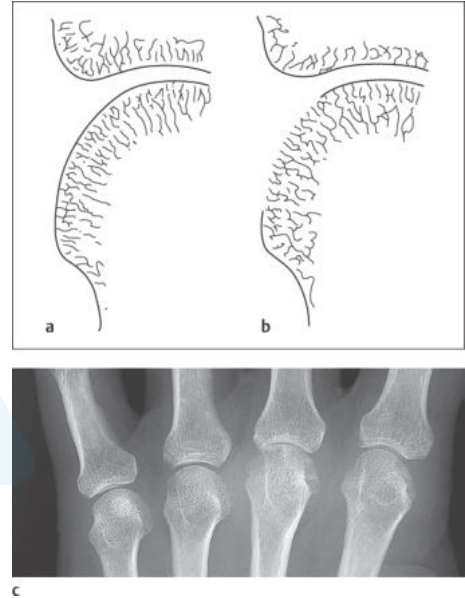
Table 5 Comparison of the analytical performance of the reference and four anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays for diagnosing rheumatoid arthritis

Assay	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)
Rheumatoid factor	72.7 (75.7–79.6)	90.7 (83.8–94.9)	89.4 (83.5–93.4)	81.2 (74.6–86.4)	7.86 (4.44–14.36)	0.30 (0.22–0.39)
Chorus anti-CCP	83.3 (76.1–88.7)	88.0 (80.5–92.8)	89.4 (83.5–93.4)	81.2 (74.6–86.4)	6.92 (4.24–11.68)	0.19 (0.13–0.27)
Elecsys anti-CCP	78.8 (71.1–84.9)	94.4 (88.4–97.4)	94.5 (88.8–97.4)	78.5 (72.3–83.5)	14.18 (6.76–30.79)	0.23 (0.16–0.31)
Atellica® IM anti-CCP IgG	80.3 (72.7–86.2)	97.2 (92.1–99.1)	97.2 (92.0–99.1)	80.2 (74.1–85.1)	28.9 (10.20–84.84)	0.20 (0.14–0.28)
QUANTA Flash® CCP3	83.3 (76.1–88.7)	89.8 (82.7–94.2)	90.9 (85.0–94.6)	81.5 (75.0–86.7)	8.18 (4.78–14.48)	0.19 (0.13–0.27)

CI, confidence interval; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; CCP, cyclic citrullinated peptide antibody; IgG, immunoglobulin G

X-quang thường quy

- Vị trí chụp: bàn tay, bàn chân và một số khớp có tổn thương rõ ràng.
- **Đặc điểm:**
 - Không đánh giá tổn thương xương khớp ở giai đoạn sớm.
 - Đánh giá được mức độ nặng của bệnh.
 - Đánh giá sự tiến triển của bệnh.
 - Tổn thương đối xứng, nhiều khớp, sưng nề phần mềm, loãng xương cục bộ quanh khớp, bào mòn xương, kén xương ở trung tâm tính, rìa khớp, khe khớp hẹp.



Kgoebane, K., Ally, M., Duim-Beytell, M. C., & Suleman, F. E. (2018). SA journal of radiology, 22(1), 1316.

15

Tiêu chuẩn chẩn đoán VKDT theo ACR/EULAR 2010

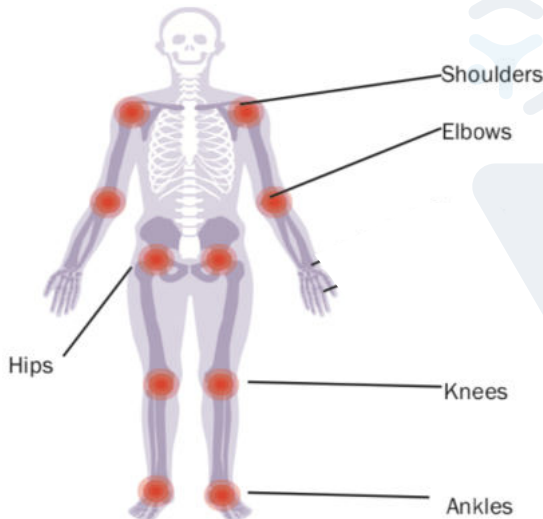
Target population: Patients who (i) have at least 1 joint with clinical synovitis and (ii) with the synovitis not better explained by another disease.			
	Score		Score
A. Joint involvement (tender/swollen)		C. Acute-phase reactants	
Definition of "JOINT INVOLVEMENT" - Any swollen or tender joint (excluding DIP of hand and feet, 1st MTP, 1st CMC) - Additional evidence from MRI / US may be used for confirmation of the clinical findings	0	Normal CRP & ESR	0
	1	Abnormal CRP & ESR	1
	2	D. Duration of symptoms	
	3	< 6 weeks	0
	5	≥ 6 weeks	1
Negative RF & ACPA	0	Add score of categories A-D:	
Low-positive RF/low-positive ACPA	2	≥ 6/10 = definite RA	
High-positive RF/high-positive ACPA	3		

16

Tiêu chuẩn chẩn đoán VKDT theo ACR/EULAR 2010

Definition of "LARGE JOINT"

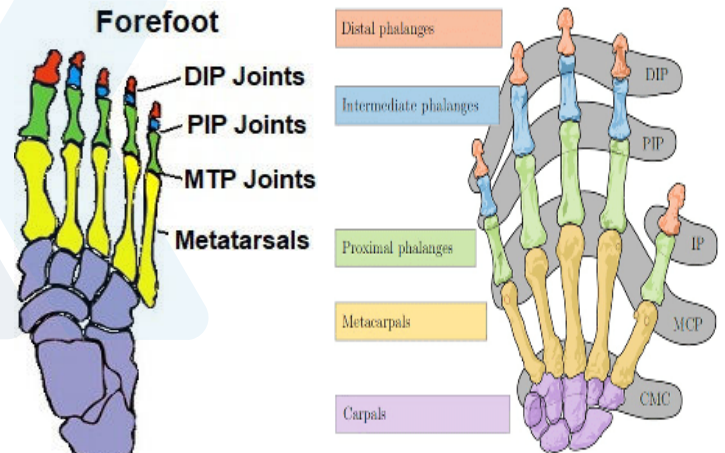
Shoulder, elbow, hip, knee, ankles



Definition of "SMALL JOINT"

MCP, PIP, MTP 2-5, thumb IP, wrist

NOT: DIP, 1st CMC, 1st MTP



17

Tiêu chuẩn chẩn đoán VKDT theo ACR/EULAR 2010

Target population: Patients who (i) have at least 1 joint with clinical synovitis and (ii) with the synovitis not better explained by another disease.

Score		Score	
A. Joint involvement (tender/swollen)		C. Acute-phase reactants	
1 large joint	0	Normal CRP & ESR	0
2-10 large joints	1	Abnormal CRP & ESR	1
1-3 small joints (± involvement of large joints)	2	D. Duration of symptoms	
4-10 small joints (± involvement of large joints)	3	< 6 weeks	0
> 10 joints (at least 1 small joint)	5	≥ 6 weeks	1
B. Serology		Add score of categories A-D: ≥ 6/10 = definite RA	
Definition of “<u>SEROLOGY</u>”			
<u>Negative:</u> ≤ULN (for the respective lab)			
<u>Low positive:</u> >ULN but ≤3xULN			
<u>High positive:</u> >3xULN			
	0		
	2		
	3		

18

Tiêu chuẩn chẩn đoán VKDT theo ACR/EULAR 2010

Target population: Patients who (i) have at least 1 joint with clinical synovitis and (ii) with the synovitis not better explained by another disease.			
Score		Score	
A. Joint involvement (tender/swollen)		C. Acute-phase reactants	
1 large joint	0	Normal CRP & ESR	0
2-10 large joints	1	Abnormal CRP & ESR	1
1-3 small joints (± involvement of large joints)	2	D. Duration of symptoms Definition of "SYMPTOM DURATION" <i>Refers to the patient's self-report on the maximum duration of signs and symptoms of any joint that is clinically involved at the time of assessment.</i>	0
4-10 small joints (± involvement of large joints)	3		1
> 10 joints (at least 1 small joint)	5		
B. Serology			
Negative RF & ACPA	0	Add score of categories A-D: ≥ 6/10 = definite RA	
Low-positive RF/low-positive ACPA	2		
High-positive RF/high-positive ACPA	3		

Add score of categories A-D:
≥ 6/10 = definite RA

19

VKDT HT âm tính

Target population: Patients who (i) have at least 1 joint with clinical synovitis and (ii) with the synovitis not better explained by another disease.				
		Score		Score
A. Joint involvement (tender/swollen)			C. Acute-phase reactants	
1 large joint	0		Normal CRP & ESR	0
2-10 large joints	1		Abnormal CRP & ESR	1
1-3 small joints (± involvement of large joints)	2		D. Duration of symptoms	
4-10 small joints (± involvement of large joints)	3		< 6 weeks	0
> 10 joints (at least 1 small joint)	5		≥ 6 weeks	1
B. Serology				
Definition of “SEROLOGY”		0	Add score of categories A-D: ≥ 6/10 = definite RA	
Negative: ≤ULN (for the respective lab)		2		
Low positive: >ULN but ≤3xULN		3		
High positive: >3xULN				

Add score of categories A-D:
≥ 6/10 = definite RA

20% bệnh nhân VKDT có huyết thanh âm tính

20

Thách thức

Chẩn đoán sớm và hiệu quả điều trị VKDT HT âm tính

TABLE 2. Comparison of Time From First Documented Joint Swelling to Fulfillment of the 1987 or 2010 Criteria and to Clinical Diagnosis Between Seropositive and Seronegative Patients With Incident RA Between 2009 and 2014^{a,b}

Characteristic	RF+ and/or ACPA+	RF-/ACPA-	P value
N ^c	139	63	
Median time from first joint swelling to fulfillment of the 1987 criteria (d)	2 (0-45)	48 (0-300)	.001
Median time from first joint swelling to fulfillment of the 2010 criteria (d)	0 (0-29)	14 (0-196)	.004
Time from first joint swelling to DMARD initiation (d)	14 (0-73)	40 (5-199)	.01
Patients with ≥12 wk from first joint swelling to fulfillment of the 1987 criteria	24 (17)	26 (41)	<.001
Patients with ≥12 wk from first joint swelling to fulfillment of the 2010 criteria	19 (14)	25 (40)	<.001
Time from first joint swelling to clinical diagnosis of RA (d)	11 (0-76)	187 (13-503)	<.001

^aACPA = anti-citrullinated peptide antibody; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; RA = rheumatoid arthritis; RF = rheumatoid factor.

^bData are presented as median (interquartile range) or as No. (percentage).

^cDate of first documented joint swelling was indeterminate for 6 patients in each group, and date of clinical diagnosis of RA was indeterminate for 15 seropositive and 21 seronegative patients.

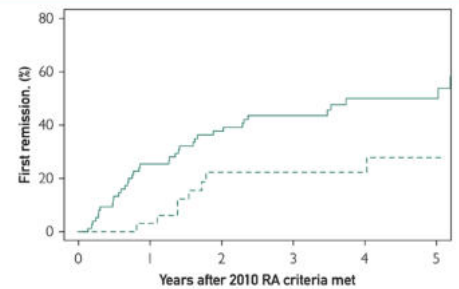
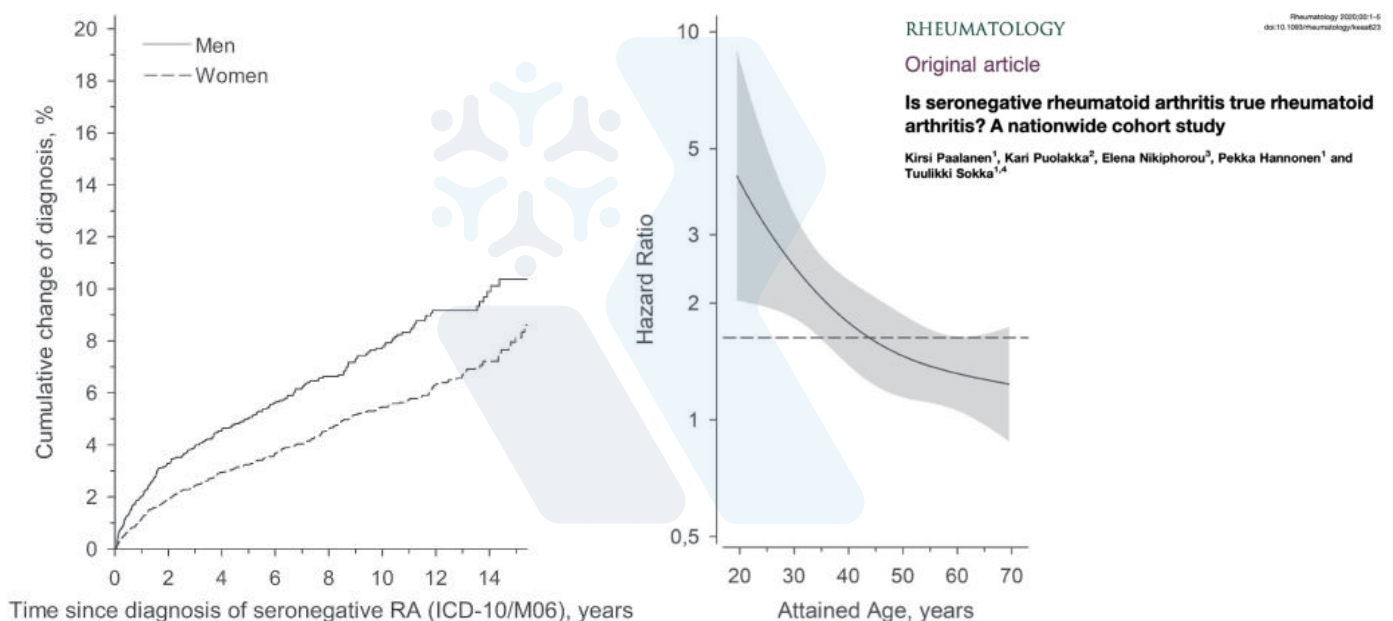


FIGURE. Time to remission for patients with seropositive (solid line) and seronegative (dashed line) rheumatoid arthritis (RA).

Coffey, Caitrin M., et al. *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 94. No. 11. Elsevier, 2019.

21

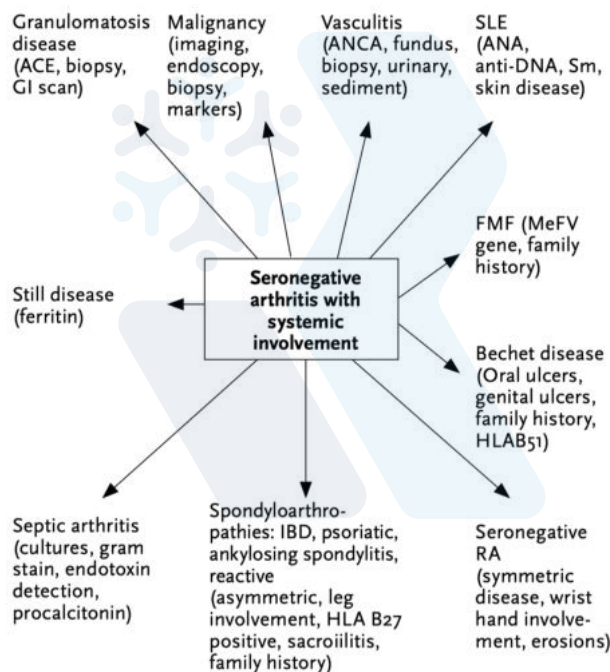
VKDT HT âm tính: có thực sự là VKDT?



Paalanen, Kirsi, et al. *Rheumatology* 60.5 (2021): 2391-2395.

22

Diễn tiến của viêm khớp HT âm tính



Neth J Med. 2010 Jun;68(6):236-41.

23

Các nguyên nhân đau nhiều khớp

Nguyên nhân	Đặc điểm gợi ý	Cận lâm sàng
Thấp khớp cấp	Đau nhiều, đau kiểu di chuyển ảnh hưởng chủ yếu tới các khớp lớn ở chân, khớp khuỷu, và cổ tay Đau nhiều hơn là sưng Các biểu hiện ngoài khớp, như sốt, bất thường tại tim, họng, các hạt dưới da, và ban Viêm họng do nhiễm liên cầu trước đó	ASO
Các bệnh lý hemoglobin	Thường đau gần khớp nhưng có khi đau trong các khớp, đôi khi đau đối xứng Thường gặp ở trẻ em hoặc người trẻ tuổi ở Châu Phi hoặc Địa Trung Hải	Điện di Hb
Viêm khớp do nhiễm virus	Đau khớp và sưng thường nhẹ hơn trong viêm khớp nhiễm khuẩn Các triệu chứng toàn thân khác tùy thuộc vào loại virus	Xét nghiệm huyết thanh vi rút
Viêm khớp tự phát thiếu niên	Biểu hiện trên vài khớp và viêm kết mạc, hoặc các triệu chứng toàn thân (bệnh Still - sốt, ban, hạch to, gan to, tràn dịch màng phổi và/hoặc dịch màng tim)	ANA, RF, và HLA-B27

Các nguyên nhân đau nhiều khớp

Nguyên nhân	Đặc điểm gợi ý	Cận lâm sàng
Viêm khớp vảy nến	Viêm đa khớp tương tự trong viêm khớp dạng thấp và viêm vảy khớp Các biểu hiện ngoài khớp, như vảy nến, loạn dưỡng móng, viêm kết mạc, viêm gân và viêm ngón (ngón tay hình khúc dồi)	Xquang
Lupus	Đau khớp > viêm khớp Triệu chứng toàn thân khác	ANA, antidsDNA, antiSm...
Viêm mạch hệ thống	Đau khớp, đặc biệt là trong viêm mạch liên quan IgA Các biểu hiện ngoài khớp, thường biểu hiện ở nhiều cơ quan (đau bụng, suy thận, các biểu hiện viêm phổi, viêm xoang, các tổn thương da có thể có như phát ban, xuất huyết, các nốt và loét)	ANCA
Các bệnh thấp khác	Các biểu hiện bệnh cụ thể ngoài da, khó nuốt, khô mắt, đau cơ...	antiSSA, antiSSB AntiScl-70

Chẩn đoán phân biệt VKDT HT âm tính

Autoimmune Diseases		
Primary arthritides	Rheumatoid arthritis	Poly
	Psoriatic arthritis	Oligo, poly
	Spondyloarthropathies	Oligo, poly
	Juvenile inflammatory arthritis	Mono, oligo, poly
Transient and recurring polyarthritides	Palindromic rheumatism	Poly
	Recurrent symmetric seronegative synovitis with pitting edema (RS3PE syndrome)	Poly
Systemic autoimmune disease	Systemic lupus erythematosus	Poly
	Mixed connective tissue disease	Poly
	Primary Sjögren's syndrome	Poly
	Progressive systemic sclerosis and limited scleroderma	Poly
	Behçet's disease	Oligo, poly
	Sarcoidosis	Oligo, poly
	Vasculitis	Poly
Autoinflammatory diseases	Adult-onset Still's disease	Oligo, poly
	Familial Mediterranean fever and other cryopyrin-associated fever syndromes	Poly
	Various genetic autoinflammatory conditions usually manifested first in childhood	Poly

Viêm khớp cột sống
huyết thanh âm tính

Bệnh mô liên kết

Viêm mạch

Bệnh tự viêm

RF. Van Vollenhoven. Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology-E-Book. Elsevier Health Sciences, 2020.

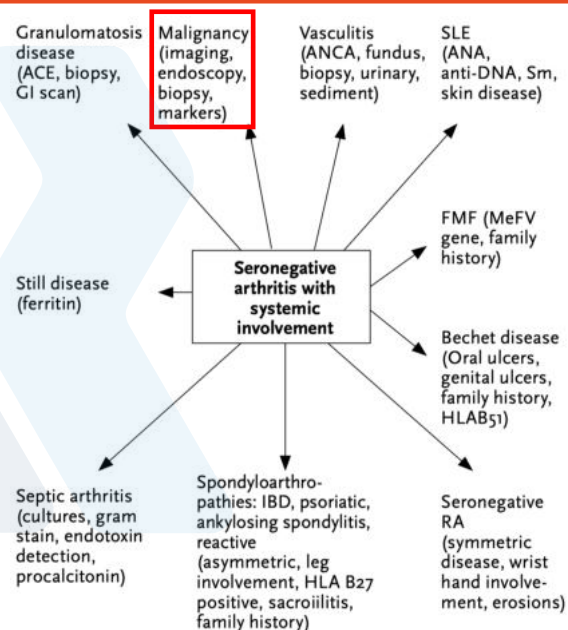
Chẩn đoán phân biệt VKDT HT âm tính

- Viêm đa khớp do vi rút: rubella, parvovirus B19, viêm gan B/C...
- Viêm khớp nhiễm trùng, bệnh Lyme
- Viêm khớp tinh thể: gút và viêm khớp giả gút
- Thoái hóa khớp
- Đau xơ cơ
- Bệnh thấp khớp hệ thống: lupus ban đỏ hệ thống (SLE), hội chứng Sjögren, viêm da cơ, hội chứng chùng lấp, bệnh mô liên kết hỗn hợp
- Viêm khớp phản ứng và viêm khớp liên quan viêm ruột (IBD) (HLA-B27 dương tính thường gặp)
- Viêm khớp vẩy nến (PsA)
- Đau đa cơ dạng thấp
- Hội chứng cận ung

Smolen JS, et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001
Aletaha D, Smolen JS. *JAMA*. 2018;320:1360-1372
Smolen JS, et al. *Lancet*. 2016;388:2023-2203.

Hội chứng cận ung

- Hội chứng cận ung
- Cơ chế chưa rõ
- Khởi phát nhanh, đau nhiều khớp, sụt cân
- Cận lâm sàng hỗ trợ: CT ngực bụng, nội soi ống tiêu hóa, sinh thiết hạch, dấu ấn ung thư...



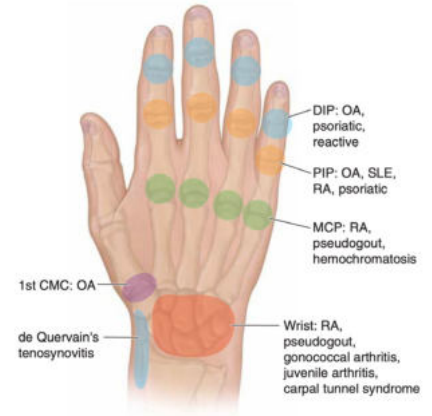
Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology-E-Book. Elsevier Health Sciences, 2020.
Neth J Med. 2010 Jun;68(6):236-41.

Các yếu tố hỗ trợ chẩn đoán

Tuổi, giới, tính chất khớp viêm

Table 2. Clinical features of common rheumatic diseases causing polyarthritis.

	Age			Sex		Classification of polyarthritis
	<40	40-60	>60	Female	Male	
Rheumatoid arthritis	+	+++	++	++	+	Mainly affects small joints, symmetric, additive
Psoriatic arthritis	+++	+++	+	++	++	Affects small, large, axial joints, asymmetrical, additive
Ankylosing spondylitis	+++	++	+	+	++	Mainly affect large joints, asymmetrical, additive
Reactive arthritis	+++	++	+	++	++	Mainly affects large joints, asymmetrical, migratory
Crystal arthropathy	+	++	+++	++	+	Mainly affects small joints, asymmetrical, intermittent
Systemic lupus erythematosus	+++	++	+	++++	+	Mainly affects small joints, symmetrical, additive
Systemic vasculitis	++	+++	++	+++	++	Mainly affects small joints, symmetric, additive.



Eur J Rheumatol 2019; 6(4): 167-73
Harrison's Rheumatology, 4th Edition, 2016

Các yếu tố hỗ trợ chẩn đoán

Biểu hiện ngoài khớp

Cột sống:

- Nhóm bệnh lý khớp cột sống huyết thanh âm tính (SpA)
- Thoái hóa khớp
- Tổn thương cột sống cổ trong VKDT

Triệu chứng toàn thân:

- Sốt: SLE, nhiễm trùng
- Phổi: RA, SLE, SSc, PM/DM, sarcoidosis, viêm mạch
- Da niêm: vảy nến, Behcet, SLE, PM, Ssc
- Cơ: PMR, viêm đa cơ
- Mắt: behcet, sarcoidosis, SpA
- Đường tiêu hóa: SSc, viêm ruột
- Hạch, tuyến mang tai, tuyến nước bọt: Sjogren

Harrison's Rheumatology, 4th Edition, 2016

Kết luận

- Cần cẩn trọng trước khi chẩn đoán VKDT HT âm tính: các chẩn đoán phân biệt
- VKDT HT âm tính: chẩn đoán dựa theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2010 sau khi loại trừ các nguyên nhân khác
- Chẩn đoán VKDT HT âm tính thường chậm trễ → khó khăn trong điều trị
- Chẩn đoán sớm VKDT HT âm tính giúp điều trị kịp thời, giảm gánh nặng và dự hậu xấu cho NB.

31

**Trân trọng cảm ơn sự chú ý lắng nghe của
Quý đồng nghiệp**

32