



Những thách thức trong chẩn đoán và điều trị viêm khớp trẻ em



Ths. Bs Tôn Thất Hoàng

Giảng viên Bộ Môn Nhi – ĐHYD TpHCM

Bác sĩ Khoa Tim mạch Khớp – BV Nhi Đồng 2

VN-NP-ABV-HUM-SD-HCP-000057-03-10-2027

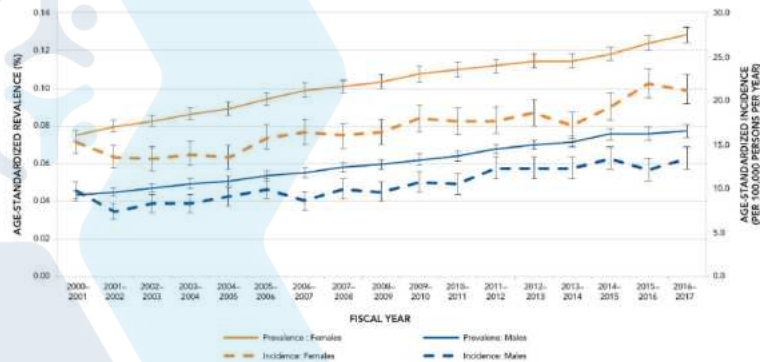
Nội dung trình bày

- 1. Tổng quan**
2. Thách thức trong chẩn đoán
3. Thách thức trong điều trị
4. Kết luận

Tần suất mắc bệnh

- Viêm khớp trẻ em (JIA) là bệnh tự miễn phổ biến nhất ở trẻ, trung bình 1/1000 trẻ ở Hoa Kỳ.
- Nguy cơ tàn tật nếu chẩn đoán muộn, 2/3 trẻ em với JIA trải qua các tác dụng phụ của thuốc ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe trong vòng một năm sau chẩn đoán¹.

Canada : Tỷ lệ mắc và mắc mới 2000-2017

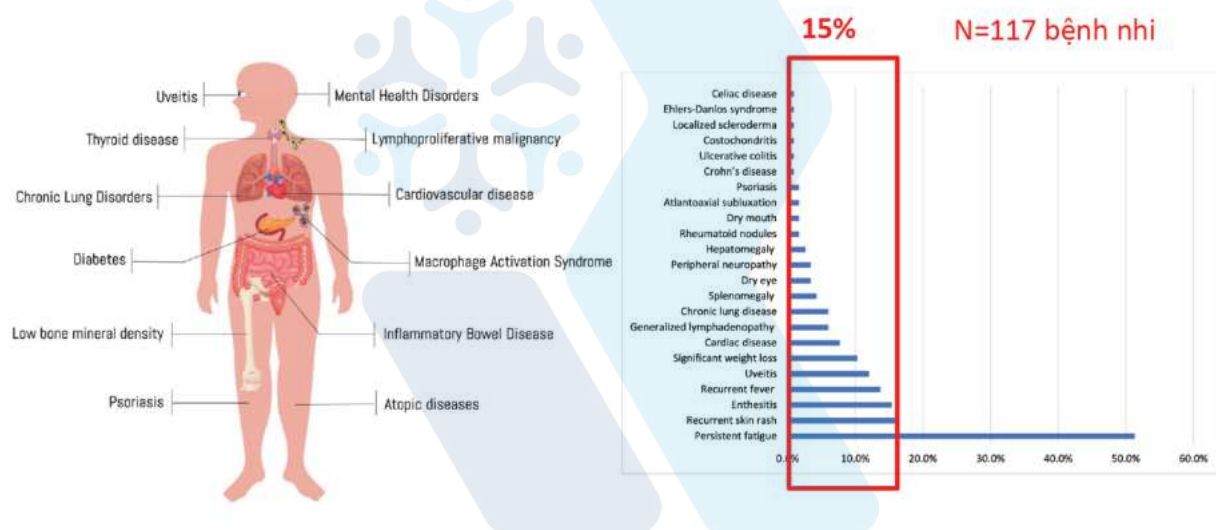


- Foster HE, Marshall N, Myers A, Dunkley P, Griffiths ID. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis Rheum.* 2003;48(3):767-775. doi:10.1002/art.10863
- Smith AD, Saqib B, Lee RR, et al. Is time a healer? How quality of life changes over time reported by parents of children and young people with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(2):794-803. doi:10.1093/rheumatology/keac312

Biểu hiện tại khớp



Biểu hiện ngoài khớp



Tharwat, S., Nassar, M.K., Salem, K.M. *et al.* Extraarticular manifestations of juvenile idiopathic arthritis and their impact on health-related quality of life. *Clin Rheumatol* 43, 2295–2305 (2024). <https://doi.org/10.1007/s10067-024-07008-0>

Nội dung trình bày

1. Tổng quan
2. Thách thức trong chẩn đoán
3. Thách thức trong điều trị
4. Kết luận

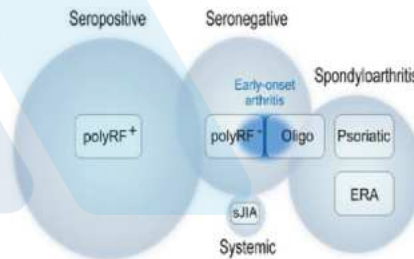
ILAR và PRINTO

7 thể bệnh chính (ILAR 2001):

1. Thể hệ thống.
2. Thể ít khớp.
3. Thể đa khớp RF (-).
4. Thể đa khớp RF (+).
5. Thể viêm điểm bám gân.
6. Thể Viêm khớp vảy nến.
7. Thể viêm khớp không phân loại.

5 thể bệnh chính (PRINTO 2023):

1. Thể hệ thống.
2. Thể RF (+).
3. Thể viêm điểm bám gân/cột sống.
4. Thể ANA (+) khởi phát sớm.
5. Thể khác.



Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390-392. PMID: 14760812.

Lâm sàng - dễ bị bỏ sót?

1. Triệu chứng không đặc hiệu và diễn biến âm thầm.

- Khởi phát từ từ¹.
- Triệu chứng chung chung: sốt, phát ban, mệt mỏi, đau cơ và đau khớp có thể bị nhầm lẫn với các bệnh nhiễm trùng hoặc rối loạn khác, dẫn đến chẩn đoán sai hoặc chậm trễ.



2. Thiếu nhận thức và kinh nghiệm lâm sàng.

- Đánh giá ban đầu không đầy đủ: Nhiều trẻ em được khám bởi nhiều bác sĩ trước khi được chẩn đoán chính xác, với trung bình 3,1 bác sĩ tham gia vào quá trình chẩn đoán².
- Chậm trễ trong chuyển tuyến: Sự phức tạp trong quy trình chuyển tuyến và thiếu tiếp cận đến bác sĩ khớp nhi khoa dẫn đến việc chẩn đoán và điều trị bị trì hoãn³.

3. Biểu hiện lâm sàng đa dạng.

- Sự khác biệt giữa các thể bệnh: JIA bao gồm nhiều thể khác nhau làm phức tạp quá trình chẩn đoán⁴.
- Biểu hiện ngoài khớp: Các triệu chứng như sốt, phát ban, viêm màng bồ đào có thể xuất hiện trước hoặc cùng lúc với viêm khớp, dễ dẫn đến nhầm lẫn với các bệnh lý khác.

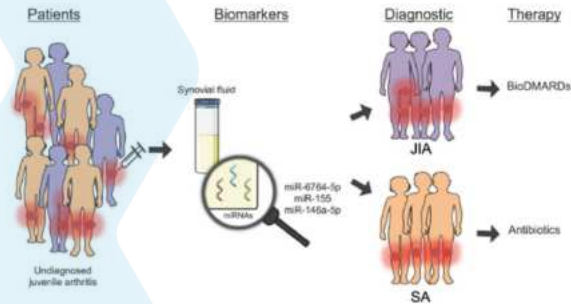


© AboutKidsHealth.ca

1. Kim KH, Kim DS. Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and differential diagnosis. *Korean J Pediatr*. 2010;53(11):931-935. doi:10.3345/kjp.2010.53.11.931
2. Frenkel Y, Kraushar I, Saled MH, et al. Obstacles in Early Diagnosis of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Nationwide Israeli Retrospective Study. *J Rheumatol*. 2023;50(6):799-803. doi:10.3899/jrheum.220359
3. Foster HE, Eltringham MS, Kay LJ, Friswell M, Abinun M, Myers A. Delay in access to appropriate care for children presenting with musculoskeletal symptoms and ultimately diagnosed with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;57(6):921-927. doi:10.1002/art.22882
4. Huang H, Qian X, Yu H, Li J, Zhang Y. Clinical analysis in 202 children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(7):1021-1027. doi:10.1007/s10067-013-2232-4

Cận lâm sàng :những cạm bẫy thường gặp

- Không có xét nghiệm đặc hiệu cho JIA¹.
- RF, ANA có thể dương tính giả^{2,3}.
- Siêu âm và Xquang khớp phụ thuộc vào kỹ năng của người thực hiện⁴.
- Dễ bị chẩn đoán nhầm với:
 - + Bạch cầu cấp dòng lympho⁵.
 - + Viêm khớp nhiễm khuẩn hoặc lao khớp.
 - + Lupus ban đỏ hệ thống⁶.



1. Smith JA. Testing for Rheumatological Diagnoses in Children. *Eur Paediatr Rev.* 2009;3(1):30-34.
2. Wong KO, Bond K, Homik J, et al. *Antinuclear Antibody, Rheumatoid Factor, and Cyclic-Citrullinated Peptide Tests for Evaluating Musculoskeletal Complaints in Children.* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); March 2012.
3. Wong KO, Bond K, Homik J, et al. *Antinuclear Antibody, Rheumatoid Factor, and Cyclic-Citrullinated Peptide Tests for Evaluating Musculoskeletal Complaints in Children.* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); March 2012.
4. Nguyen JC, Lee KS, Thapa MM, Rosas HG. US Evaluation of Juvenile Idiopathic Arthritis and Osteoarticular Infection. *Radiographics.* 2017;37(4):1181-1201. doi:10.1148/rg.2017160137
5. Marwaha RK, Kulkarni KP, Bansal D, Trehan A. Acute lymphoblastic leukemia masquerading as juvenile rheumatoid arthritis: diagnostic pitfall and association with survival. *Ann Hematol.* 2010;89(3):249-254. doi:10.1007/s00277-009-0826-3
6. Bazzó A, Sevcic K, Orbán I, Poór G, Balogh Z, Kiss E. Overlapping juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus: a case report. *Rheumatol Int.* 2011;31(5):695-698. doi:10.1007/s00296-010-1594-z

Vai trò của cận lâm sàng

1. **Đánh giá mức độ viêm:**
 - Tốc độ lắng máu (ESR) và C-reactive protein (CRP).
2. **Xác định các dấu ấn miễn dịch:**
 - Kháng thể kháng nhân (ANA).
 - Yếu tố dạng thấp (RF), anti-CCP.
 - Kháng nguyên HLA-B27.
3. **Hình ảnh học:**
 - **Siêu âm khớp.**
 - **X quang khớp.**
 - **MRI** : độ nhạy cao giúp phát hiện sớm tổn thương xương-khớp so với X-quang thông thường.
4. **Phân tích dịch khớp:**
 - Giúp loại trừ viêm khớp nhiễm khuẩn và các nguyên nhân khác.
5. **Tủy xương:**
 - Tủy đỏ và/hoặc sinh thiết tủy xương có thể được thực hiện để loại trừ các bệnh lý khác như ung thư máu.

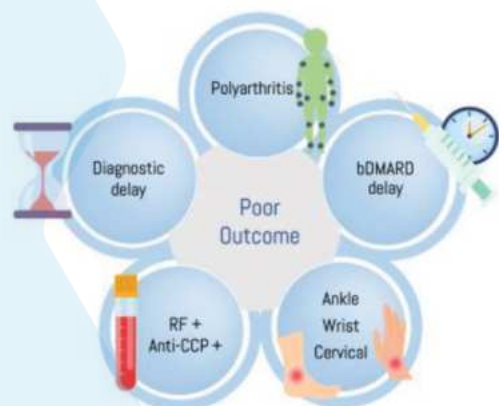


Nội dung trình bày

1. Tổng quan
2. Thách thức trong chẩn đoán
3. Thách thức trong điều trị
4. Kết luận

Thách thức trong điều trị JIA

- Đa dạng về thể bệnh và biểu hiện lâm sàng.
- Khó khăn trong chẩn đoán và điều trị ở các khớp khó tiếp cận.
- Chi phí cao của các liệu pháp sinh học.
- Nguy cơ nhiễm trùng khi sử dụng liệu pháp sinh học.
- Dự đoán kết quả dài hạn.



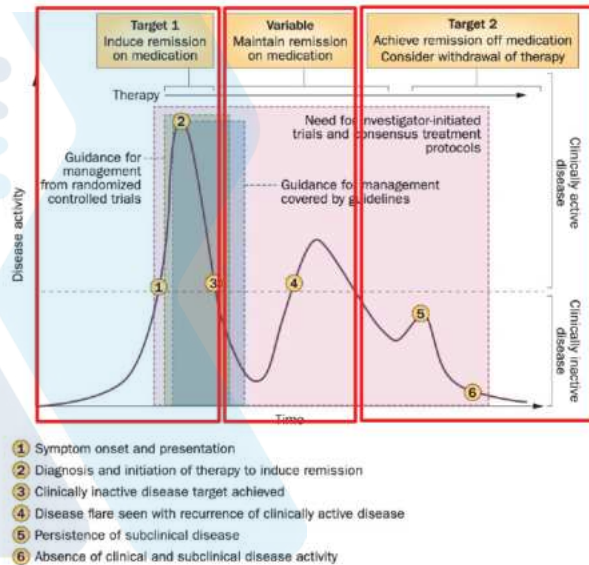
Điều trị - Nguyên tắc chung

- **Mục tiêu:** Kiểm soát viêm sớm, bảo vệ khớp, phòng ngừa tàn tật.

- **Chiến lược điều trị theo mức độ hoạt tính bệnh:**

+ Nhẹ: NSAIDs → DMARDs.

+ Trung bình/nặng: DMARDs → Biologic → JAK inhibitors.



Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):819-828. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213030

Hinze, C., Gohar, F. & Foell, D. Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target. *Nat Rev Rheumatol* 11, 290–300 (2015). <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.212>

NSAIDs & Corticosteroids Vai trò và hạn chế



1. Litalien C, Jacqz-Aigrain E. Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: a comparison with paracetamol. *Paediatr Drugs*. 2001;3(11):817-858. doi:10.2165/00128072-200103110-00004

2. Minimizing side effects of systemic corticosteroids in children. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007;73(4):218-221. doi:10.4103/0378-6323.33633

cDMARDs - Nền tảng điều trị JIA

- Methotrexate (MTX) - lựa chọn hàng đầu¹.

+ ACR Pedi 70 sau 6 tháng : **50,9%** đạt và sau 12 tháng : **70,9%**.

+ Bệnh **không hoạt động** : **30,9%** sau 6 tháng và **56,4%** sau 12 tháng.

- Tác dụng phụ²

+ **48,6%** bệnh nhi có các tác dụng phụ khi sử dụng MTX (chủ yếu do tăng men gan (37,8%), triệu chứng tiêu hóa (24,3%) và vấn đề hành vi (16,3%).

+ **34,6%** bệnh nhi phải ngừng MTX do tác dụng phụ.

+ Tất cả đều tự khỏi hoặc giảm sau khi giảm liều hoặc ngừng thuốc trong vòng 4 tuần.

N=55 bệnh nhi

T/U (months)	ACRpedi70 (%)	ACRped90 (%)	JADAS inactive (%)	JADAS low activity (%)	CRD (%)
3	28.6	12.7	5.5	21.8	11.1
6	50.9	43.9	12.7	47.3	30.9
9	56.4	30.9	43.6	54.5	47.2
12	70.9	63.6	56.4	61.8	56.4

TAU: Follow up visit; CRD, Clinically Inactive Disease (N) Results for 55 patients are shown. Patients who received biologics and/or who withdrew MTX were considered non-responders from the time point of starting the biologic or stopping MTX.

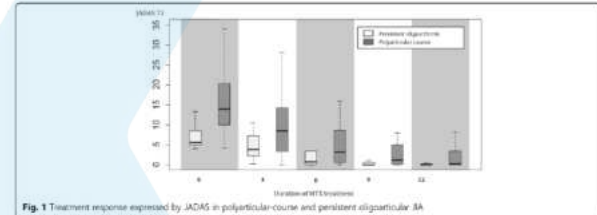
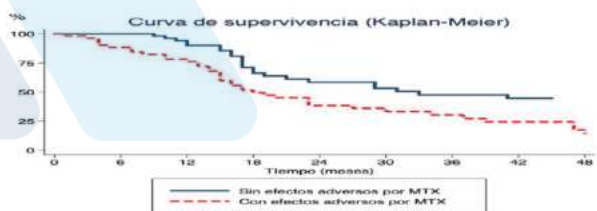


Fig. 1 Treatment response expressed by JADAS in polyarticular-course and persistent oligoarticular JIA

N=107 bệnh nhi



1. Fraňková J, Fingerhutová Š, Kobrová K, et al. Methotrexate efficacy, but not its intolerance, is associated with the dose and route of administration. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):36. Published 2016 Jun 14. doi:10.1186/s12969-016-0099-z.
2. Barral Mena E, García Cárdena LM, Canet Tarrés A, Enriquez Merayo E, Cruz Ultrilla A, de Inocencio Arocena J. Metotrexato en artritis idiopática juvenil: efectos adversos y factores asociados [Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. Adverse effects and associated factors]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020;92(3):124-131. doi:10.1016/j.anpedi.2019.05.010

Thuốc sinh học

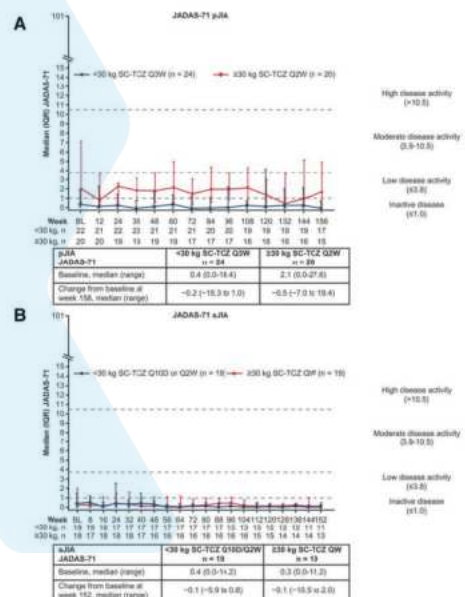
IL-6 inhibitors: Tocilizumab



pJIA: 90% (17/19) ở nhóm <30 kg và 53% (8/15) ở nhóm ≥30 kg đạt tiêu chí bệnh không hoạt động.



sJIA: 91% (10/11) ở nhóm <30 kg và 92% (12/13) ở nhóm ≥30 kg đạt tiêu chí bệnh không hoạt động.



Thuốc sinh học

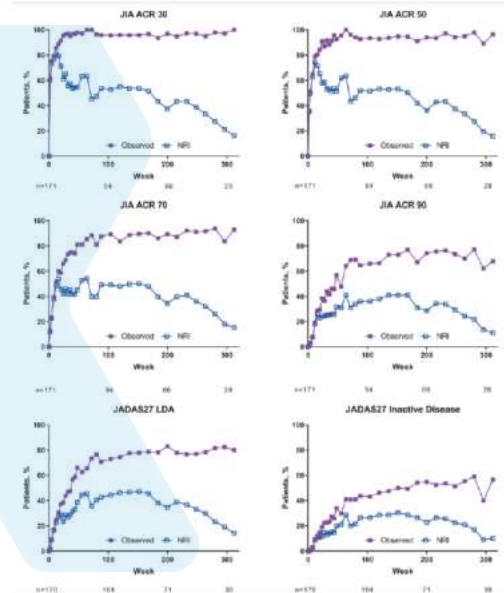
TNF inhibitors: Adalimumab

- Hiệu quả lâu dài (6 năm): Nghiên cứu pha III đánh giá hiệu quả của Adalimumab kéo dài đến 6 năm. Tỷ lệ đáp ứng cao:

- ACR Pedi 30: 96%
- ACR Pedi 50: 94%
- ACR Pedi 70: 89%
- ACR Pedi 90: 66%

- Kiểm soát hoạt động bệnh tốt sau 2 năm:

- JADAS-27 - Bệnh hoạt động thấp ($LDA \leq 3.8$): 73%
- JADAS-27 - Bệnh không hoạt động ($ID \leq 1$): 43%



Lovell DJ, Brunner HI, Reiff AO, et al. Long-term outcomes in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis receiving adalimumab with or without methotrexate. *RMD Open*. 2020;6(2):e001208. doi:10.1136/rmdopen-2020-001208

Thách thức trong sử dụng Biologic

Chi phí cao → Khó tiếp cận tại một số quốc gia

- Tổng chi phí : 310 USD - 44,832 USD/năm.

+ Chi phí trực tiếp (DC) : 55-98%.

+ Chi phí gián tiếp (IC) : 2%-45%.

- Sau khi bắt đầu điều trị thuốc sinh học, chi phí trực tiếp (DC) tăng gấp 2-3 lần.

+ Không Biologic : 9,039 - 10,721 USD/năm.

+ Dùng Biologic : 11,753 - 23,117 USD/năm.

- Chi phí tại châu Âu và Mỹ >> các nước có thu nhập thấp và trung bình.

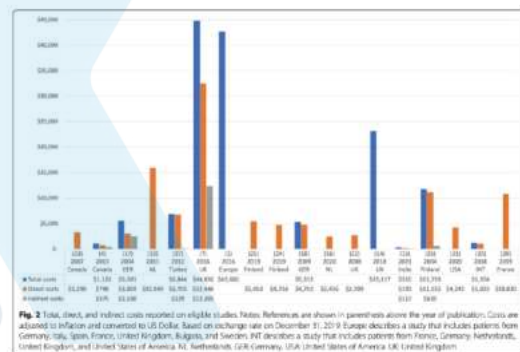
- BV Nhi Đồng 2

- Tocilizumab : 30-50 triệu/năm

- Adalimumab : 130- 200 triệu/năm

- JIA thể đa khớp có chi phí cao nhất.

N=6540 bệnh nhân
với 18 nghiên cứu



García-Rodríguez F, Gamboa-Alonso A, Jiménez-Hernández S, et al. Economic impact of Juvenile Idiopathic Arthritis: a systematic review. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):152. Published 2021 Oct 9. doi:10.1186/s12969-021-00641-y

Thách thức trong sử dụng Biologic

Tăng nguy cơ nhiễm trùng

- **Tỷ lệ nhiễm trùng chung :** 22,2% và 2,8% bệnh nhân phải nhập viện.
- **Các loại nhiễm trùng phổ biến :** nhiễm trùng hô hấp trên, viêm họng, viêm tai giữa, viêm phổi, nhiễm trùng tiết niệu.
- **Yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm trùng :** sử dụng corticoid đi kèm, hoạt tính bệnh cao, tuổi nhỏ hơn.
- **IL-1i và IL-6i** có nguy cơ nhiễm trùng cao hơn TNF- α i.

THỬ NGHIỆM BIKER

N=3654 bệnh nhân

Rheumatology International (2023) 43:751–762

https://doi.org/10.1007/s00296-023-04774-3

OBSERVATIONAL RESEARCH

Rheumatology

Int

Comparative risk of infections among real-world users of biologics for juvenile idiopathic arthritis: data from the German BIKER registry

Franz Thiele¹, Ariane Klein^{1,2}, Daniel Windschall³, Anton Hospach⁴, Ivan Foeldvar⁵, Kirsten Minden⁶, Frank Weller-Helmreich⁷, Gerd Horneff⁸

Received: 17 November 2023 / Accepted: 17 December 2023 / Published online: 18 February 2023
© The Author(s) 2023

Abstract

To examine whether treatment with interleukin (IL)-1-, IL-6-, tumour necrosis factor (TNF)-inhibitors or Abatacept is associated with an increased risk of common infections, infections requiring hospitalization (SAE) or opportunistic infections among real-world juvenile idiopathic arthritis (JIA) patients. Furthermore, the influence of other patient-related covariates on the occurrence of infections was investigated. Patients diagnosed with JIA and treated with biologics were selected from the German BIKER registry. Incidence rates (IR) of infections per 100 person years were calculated and compared between the different cohorts. Using multivariate logistic regression, odds ratios with 95% confidence intervals (CI) were determined for the influence of patient-related covariates (age, diagnosis, laboratory data, concomitant medication, JIA activity, comorbidities, and premorbidities) on the occurrence of infections. 3258 patients entered the analysis. A total of 3654 treatment episodes were distributed among TNF α (Tumors, Adalimumab, Golimumab, Infliximab, n = 3044), IL-1- (Anakinra, Canakinumab, n = 165), IL-6- (Tocilizumab, n = 40) and T-cell activation inhibitors (Abatacept, n = 103). 113 (22.2%) patients had at least one infection, 103 (2.8%) patients suffered from an SAE infection. Both common and SAE infections were significantly more frequent in IL-1 (IR 17.3, 95% CI 12.5/24 and IR 4.3, 95% CI 2.3/8.3) and IL-6 cohort (IR 16.7, 95% CI 13.9/20 and IR 2.8, 95% CI 1.6/4.4) compared to TNF α -inhibitor cohort (IR 8.7, 95% CI 8.1/9.4 and IR 1.9, 95% CI 0.6/3.3). When comparing the influencing factors for various infectious diseases, the use of corticosteroids, younger age, cardiac comorbidities and higher JIA activity are the most striking risk factors. Relative to TNF α -inhibitors and Abatacept, IL-1 and IL-6 inhibitors were associated with an increased risk of common and SAE infections. The influencing covariates identified may be helpful for the choice of a suitable biologic to treat JIA.

Thiele F, Klein A, Windschall D, et al. Comparative risk of infections among real-world users of biologics for juvenile idiopathic arthritis: data from the German BIKER registry. *Rheumatol Int*. 2023;43(4):751–762. doi:10.1007/s00296-023-04774-3

Vai trò của phục hồi chức năng

Giảm đau và co cứng cơ.

Cải thiện sức mạnh cơ, khả năng vận động và tư thế.

Tăng cường sức bền và chức năng vận động.

Các chương trình tập luyện kết hợp dưới nước và trên cạn.

Rheumatology International

https://doi.org/10.1007/s00296-023-05380-9

REVIEW

Rheumatology

Int

The benefits of physical therapy in juvenile idiopathic arthritis

Armando Di Ludovico¹, Severio La Bella², Giulia Di Donato³, Jon Felt⁴, Francesco Chiarelli⁵, Luciana Breda⁶

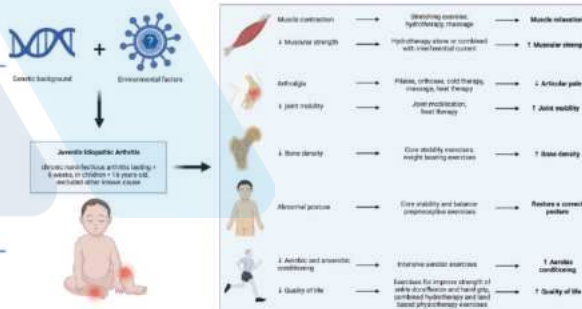
Received: 1 June 2023 / Accepted: 21 June 2023

© The Author(s), under exclusive license to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2023

Abstract

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatic disease in children and an important cause of short-term and long-term disability. Recommended physiotherapy activity programs are essential for controlling JIA associated complications such as stiffness, deformity, muscle contractures, and cramps. It is uncertain if physiotherapy (PT) can significantly enhance prognosis and quality of life (QoL). In this review we focused on the specific effects of various PT on JIA manifestations. To conduct a literature review, the databases PubMed, Scopus, and DOAJ (last access in June 2023) were searched. The PubMed search returned a total of 952 articles, Scopus returned 108, and DOAJ returned no results. After screening, the final list included 18 papers on PT treatment for JIA patients. In children with JIA, targeted PT exercise may have the ability to improve strength, posture, aerobic conditioning, gait, functional mobility, and reduce pain.

Keywords Pediatrics · Rheumatology · Physiotherapy · Rehabilitation · Juvenile idiopathic arthritis



Di Ludovico A, La Bella S, Di Donato G, Felt J, Chiarelli F, Breda L. The benefits of physical therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2023;43(9):1563–1572. doi:10.1007/s00296-023-05380-9

Hướng tiếp cận mới Biomarkers & AI trong chẩn đoán

Biomarkers mới giúp phân nhóm bệnh chính xác hơn²

RF : dương tính liên quan đến tiến triển nặng và tổn thương khớp.

HLA-B27: liên quan đến viêm khớp thể trực.

ANA: nguy cơ viêm màng bồ đào cao hơn.

S100A8, S100A9, S100A12: dự đoán đáp ứng điều trị và nguy cơ bùng phát bệnh sau khi ngừng điều trị.

IL-6, IL-10: dự đoán thời gian tái phát và hiệu quả của corticosteroids.

miRNA (miR-16, miR-146a): liên quan đến số khớp sưng và mức độ viêm.

AI giúp chẩn đoán sớm qua phân tích hình ảnh học¹

- Cải thiện tốc độ và thời gian chụp MRI.
- Cải thiện chất lượng hình ảnh học.
- Hỗ trợ ra quyết định lâm sàng.



1. Recht MP, White LM, Fritz J, Resnick DL. Advances in Musculoskeletal Imaging: Recent Developments and Predictions for the Future. *Radiology*. 2023;08/01 2023;308(2):e230615. doi:10.1148/radiol.230615
2. Rosina S, Natoli V, Santaniello S, Trincanti C, Consolaro A, Ravelli A. Novel biomarkers for prediction of outcome and therapeutic response in juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(8):853-870. doi:10.1080/1744666X.2021.1945441

Xu hướng điều trị cá thể hóa

- Tích hợp dữ liệu **cytokine, kháng thể và gen** để cá thể hoá điều trị.

- **CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance)** đang xây dựng cơ sở dữ liệu lớn để theo dõi hiệu quả và tác dụng phụ của các thuốc sinh học.



Kế hoạch theo dõi dài hạn

50% bệnh nhân vẫn còn hoạt động bệnh khi trưởng thành.

Mất theo dõi xảy ra ở 12% đến 52% bệnh nhân trong quá trình chuyển tiếp.

Khoảng 4.7–20.5% bệnh nhân có viêm màng bồ đào.

Trầm cảm chiếm 15%, rối loạn thích ứng chiếm 5%, và rối loạn lo âu chiếm 2.5% ở bệnh nhân JIA.

Thách thức của quá trình chuyển tiếp

- Thiếu sự chuẩn bị và hỗ trợ đầy đủ.
- Chênh lệch tiêu chí chẩn đoán giữa trẻ em và người lớn.



de Oliveira RJ, Kishimoto ST, de Souza DP, Fernandes PT, Marini R, Appenzeller S. The importance of transition from pediatric to adult rheumatology care in juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17(2):155-161. doi:10.1080/1744666X.2020.1865157

Kết luận

1. Viêm khớp trẻ em là bệnh lý phổ biến, cần chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời để tránh tàn phế.
2. Điều trị theo mức độ hoạt tính bệnh giúp đạt được sự lui bệnh nhưng cần phải xem xét tác dụng phụ của thuốc.
3. Thuốc sinh học là lựa chọn mới và hiệu quả trong việc kiểm soát bệnh nhưng đối mặt chi phí lớn và nhiễm trùng.
4. Xu hướng cá thể hoá điều trị, điều trị toàn diện kết hợp phục hồi chức năng để đạt hiệu quả tối ưu.
5. Phối hợp chuyển tiếp từ trẻ em sang người lớn để bệnh được điều trị liên tục, hạn chế biến chứng.

**Trân trọng cảm ơn sự chú ý lắng
nghe của Quý Đồng Nghiệp**

