

VIÊM KHỚP MẠN TÍNH TRONG BỆNH BEHCET Ở TRẺ EM CÓ THỂ NHẦM LẤN VỚI VIÊM KHỚP TỰ PHÁT THIẾU NIÊN: BÁO CÁO CA BỆNH

Mai Thành Công^{1,✉}, Nguyễn Thị Diệu Thúy¹, Lương Thị Liên²,
Nguyễn Ngọc Quỳnh Lê²

¹Trường Đại học Y Hà Nội,

²Bệnh viện Nhi Trung ương

Bệnh Behçet là một bệnh viêm mạch hệ thống hiếm gặp, chưa rõ nguyên nhân. Biểu hiện đặc trưng của bệnh là các đợt loét miệng, loét sinh dục, tổn thương mắt và da tái diễn. Biểu hiện viêm khớp mạn tính trong bệnh Behçet không hay gặp và có thể nhầm lẫn với viêm khớp tự phát thiếu niên ở trẻ em. Bệnh đáp ứng với điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhi nữ 7 tuổi biểu hiện viêm khớp mạn tính và loét miệng tái diễn nhiều đợt trong 2 năm. Ban đầu, bệnh nhân được chẩn đoán viêm khớp tự phát thiếu niên và đáp ứng một phần với điều trị bằng corticosteroid nhưng bệnh vẫn tái phát. Với các biểu hiện kết hợp khác ngoài khớp, ở da và sinh dục, chúng tôi nghĩ tới bệnh nhân bị bệnh Behçet và điều trị bằng colchicine và methotrexate, bệnh nhân đáp ứng tốt sau 6 tháng điều trị. Kết luận: Trên các bệnh nhân viêm khớp mạn tính, các bác sĩ chuyên khoa cần thăm khám kỹ để phát hiện các dấu hiệu khác ngoài tổn thương khớp giúp chẩn đoán xác định cũng như chẩn đoán phân biệt, đặc biệt với các bệnh hiếm gặp như Behçet, từ đó có chỉ định điều trị phù hợp.

Từ khóa: Bệnh Behçet, viêm khớp trong bệnh Behçet, trẻ em.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Behçet (Behçet's disease - BD) là một bệnh viêm mạch hệ thống, ảnh hưởng đến cả động mạch và tĩnh mạch với mọi kích cỡ khác nhau trong cơ thể. Bệnh đặc trưng bởi các biểu hiện lâm sàng tái diễn và tự giới hạn ở nhiều cơ quan, như loét miệng, loét sinh dục, tổn thương da, mắt, tiêu hóa, thần kinh và viêm khớp.^{1,2}

Các báo cáo về BD trên thế giới cho thấy bệnh không phổ biến. Tuy nhiên, bệnh thường được mô tả tại các nước nằm dọc con đường tơ lụa cổ đại (tuyến đường giao thương kéo dài từ Nhật Bản và Trung Quốc đến biển Địa Trung Hải). Điều này cũng giải thích tại sao BD còn có tên gọi khác là “bệnh con đường tơ lụa”

(Silk Road Disease). Tỷ lệ hiện mắc cao nhất ở Thổ Nhĩ Kỳ (421/100 000 dân), sau đó đến Iran, Israel, Trung Quốc và Nhật Bản; hiếm gặp ở các nước châu Mỹ và châu Phi.¹⁻⁴

BD thường khởi phát ở độ tuổi trung bình từ 20 đến 40 tuổi, hiếm gặp ở trẻ em và người trên 55 tuổi. Tuổi khởi phát sớm tiên lượng mức độ nặng và nguy cơ tử vong của bệnh.^{1,5,6}

Cho đến nay, nguyên nhân gây ra BD chưa được biết chính xác. Một số giả thuyết cho rằng yếu tố môi trường có thể kích hoạt phản ứng tự viêm trên cá thể mang gen nhạy cảm bệnh (HLA - B51).^{1,2,5} Phản ứng này ảnh hưởng đến tế bào nội mạc mạch máu dẫn đến viêm và huyết khối, với bằng chứng của sự thâm nhiễm bạch cầu trung tính tại các tổn thương và tăng nồng độ các cytokine trong huyết thanh (TNF, IL - 1 β , IL - 8).^{1,7}

Chẩn đoán BD chỉ dựa vào triệu chứng lâm sàng, theo tiêu chuẩn ICBD (International

Tác giả liên hệ: Mai Thành Công,

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: Maithanhcong@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 24/02/2020

Ngày được chấp nhận: 10/07/2020

Criteria for Behçet's Disease) với các biểu hiện: (1) loét miệng, (2) loét sinh dục, (3) tổn thương mắt, (4) tổn thương da, (5) biểu hiện thần kinh (6) biểu hiện mạch và (7) test pathergy dương tính (phản ứng quá mức, không đặc hiệu của da với những chấn thương nhỏ, được đánh giá bằng cách quan sát thấy nốt sần hoặc mụn mủ vô khuẩn sau 24 – 48 giờ tại vị trí tiêm trong da).⁸

Tổn thương khớp gặp trong một nửa các trường hợp BD nhưng không phải là tiêu chuẩn để chẩn đoán bệnh. Bệnh nhân thường biểu hiện đau khớp hoặc viêm một hoặc ít khớp, không gây bào mòn hay biến dạng khớp; diễn biến từng đợt, mỗi đợt thường kéo dài vài tuần. Viêm khớp mạn tính hiếm gặp trong BD, có thể gây nhầm lẫn với các bệnh lí khớp khác nếu không chú ý đến các biểu hiện lâm sàng khác của BD.^{5,9}

Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhi mắc bệnh Behçet có biểu hiện viêm khớp mạn tính, được chẩn đoán ban đầu là viêm khớp tự phát thiếu niên, thất bại với điều trị corticosteroid. Việc chẩn đoán đúng bệnh và sử dụng thuốc thích hợp theo tổn thương đã giúp bệnh nhân có đáp ứng điều trị khá tốt.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nữ 7 tuổi được đưa đến khám chuyên khoa khớp tại bệnh viện Nhi Trung ương với biểu hiện sưng khớp gối trái khoảng hai năm nay, có vài đợt sưng khớp khuỷu tay trái, khớp không đau và không cứng khớp buổi sáng. Ngoài ra, bệnh nhân có biểu hiện đau loét miệng nhiều đợt trong ba năm nay; không sốt, không phát ban, không rụng tóc. Trước đó, bệnh nhân đã đến khám tại một bệnh viện khác tại Hà Nội và được chẩn đoán viêm khớp tự

phát thiếu niên thể ít khớp. Sau 6 tháng điều trị corticosteroid, các triệu chứng cải thiện nhưng vẫn tái phát, gia đình bỏ điều trị 1 năm và cho trẻ dùng thuốc nam 6 tháng gần đây.

Trên lâm sàng, trẻ có thể trạng gầy (cân nặng 19 kg). Khớp gối trái sưng, sờ thấy nóng nhẹ nhưng không đỏ, không đau; các khớp khác bình thường. Niêm mạc miệng và lưỡi có nhiều ổ loét kích thước lớn nhất khoảng 1 cm, đáy trắng, viền hồng nhạt, gây đau. Bệnh nhân có nhiều hạch dưới cằm và góc hàm hai bên, kích thước hạch lớn nhất khoảng 1,5 – 2 cm, di động, không đau. Ngoài ra, chúng tôi còn phát hiện thấy hồng ban nút ở cẳng chân, sẹo loét cũ vùng sinh dục (mẹ bệnh nhân nói rằng trước đó trẻ có nhiều đợt loét, đau vùng sinh dục) và test pathergy dương tính (tại vị trí lấy máu xét nghiệm và vị trí chọc dịch khớp sau khoảng 24 giờ xuất hiện một mụn mủ nổi gồ trên da) (hình 1).

Siêu âm khớp gối trái phát hiện dịch khớp dày 29 mm. X - quang khớp gối trái không có hình ảnh bất thường. Bệnh nhân được chọc hút dịch khớp làm xét nghiệm: PCR lao âm tính, nuôi cấy dịch không có vi khuẩn gây bệnh.

Số lượng các tế bào máu ngoại vi nằm trong giới hạn bình thường: số lượng bạch cầu 8 G/L, số lượng tiểu cầu 369 G/L, nồng độ hemoglobin 110 g/L. Tốc độ máu lắng và nồng độ protein C phản ứng (CRP) huyết thanh tăng (lần lượt là 53 mm/h và 28,3 mg/L). Các xét nghiệm thăm dò khác như nồng độ bổ thể C3, C4 bình thường; kháng thể kháng nhân, kháng thể kháng dsDNA và yếu tố dạng thấp (RF) đều âm tính. Bệnh nhân được gửi đến chuyên khoa mắt khám nhưng không có tổn thương.



Hình 1. Biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân Behçet trước điều trị

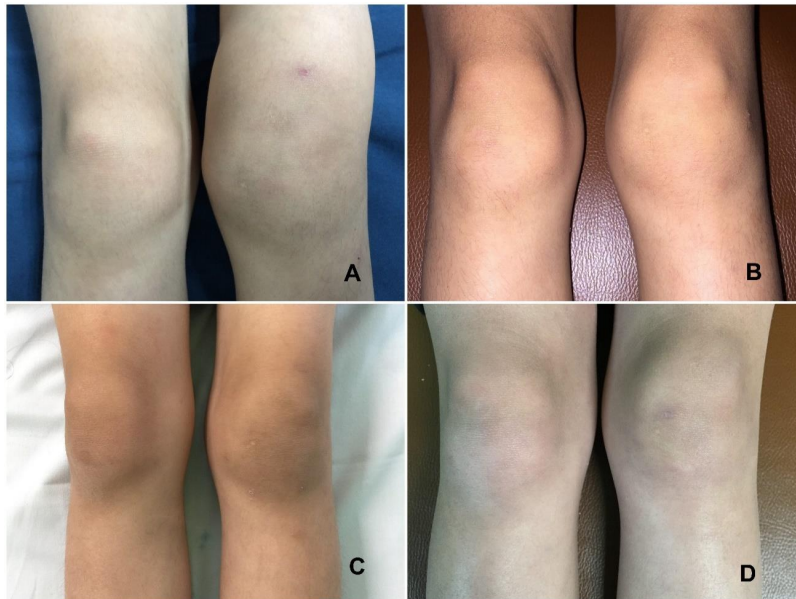
A – Loét miệng nhiều vị trí, **B** – Viêm khớp gối trái, **C** - Sẹo loét cũ vùng sinh dục, **D** - Hồng ban nút ở cẳng chân, **E** – Test pathergy dương tính (mụn nước trên da xuất hiện sau 24 giờ lấy máu xét nghiệm và chọc dịch khớp tại vị trí tương ứng).

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là bệnh Behçet theo tiêu chuẩn ICBĐ.⁸ Chúng tôi bắt đầu điều trị bằng prednisolone liều 0,8 mg/kg/ngày và methotrexate liều 15 mg/m²/tuần đường uống. Triệu chứng hồng ban nút mất nhanh sau điều trị, các triệu chứng loét miệng và viêm khớp cải thiện nhưng vẫn tái phát trong 2 tháng đầu. Vì vậy, chúng tôi kết hợp thêm colchicine liều 0,25 mg/kg/ngày. Trong 4 tháng tiếp theo, bệnh nhân không còn loét miệng và sưng hạch góc hàm, biểu hiện viêm khớp cùng các xét nghiệm chỉ số viêm cải thiện dần (hình 2, hình 3), (bảng 1).



Hình 2. Biểu hiện loét miệng theo thời gian điều trị.

A – Trước điều trị; **B** – Sau điều trị 2 tháng; **C** – Sau điều trị 3 tháng; **D** – Sau điều trị 6 tháng



Hình 3. Biểu hiện viêm khớp gối bên trái theo thời gian điều trị

A – Trước điều trị; **B** – Sau điều trị 2 tháng; **C** – Sau điều trị 3 tháng; **D** – Sau điều trị 6 tháng.

Bảng 1. Thay đổi một số chỉ số xét nghiệm trong quá trình điều trị

Thời gian điều trị	Số lượng bạch cầu (4 – 10 G/L)	Tốc độ máu lắng (< 20 mm/h)	Nồng độ CRP huyết thanh (< 6 mg/L)	Số lượng dịch khớp gối trên siêu âm (mm)
Trước điều trị	8,00	53	28,37	29
Sau 1 tháng	12,36	52	19,59	
Sau 2 tháng	12,38	35	39,42	10
Sau 3 tháng	12,28	36	19,73	15
Sau 4 tháng	11,05	27	25,31	13
Sau 5 tháng	10,43	23	9,67	2,6
Sau 6 tháng	8,86	23	8,36	4

Trẻ tăng 2 kg trong 6 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị bệnh. Chúng tôi giảm dần liều prednisolone xuống 0,2 mg/kg/ngày, giữ liều methotrexate và colchicine như trước.

III. BÀN LUẬN

Bệnh Behçet là một bệnh hiếm, đặc biệt ở trẻ em (3,3% các trường hợp BD dưới 16 tuổi).⁶ Cùng với các biểu hiện chính hay gặp như loét miệng, loét sinh dục, tổn thương mắt và da; biểu hiện tại khớp cũng gặp trong khoảng một nửa số ca bệnh (45 – 60%).^{2,4,5} Một số nghiên cứu cho thấy biểu hiện khớp ở trẻ em mắc BD cao hơn ở người lớn (73,68%).⁹

Các biểu hiện tại khớp gặp trong BD bao gồm: đau khớp, viêm một khớp hoặc viêm nhiều khớp; viêm khớp có thể là triệu chứng đầu tiên trong 18,23% trường hợp. Bệnh cảnh lâm sàng hay gặp

viêm một khớp. Trường hợp viêm ít khớp hoặc viêm đa khớp thường có tính chất đối xứng, nhưng cũng có thể không. Vị trí khớp thường gặp nhất là khớp gối, sau đó đến khớp cổ tay, khớp cổ chân và khớp khuỷu.⁹

Đặc trưng của viêm khớp trong BD là viêm không phá hủy khớp và nặng lên từng đợt, sau đó tự thuyên giảm (mỗi đợt thường không quá 2 – 3 tuần). Tuy nhiên, một số tác giả đã báo cáo tình trạng biến dạng khớp khuỷu tay hoặc cổ chân và viêm khớp mạn tính kéo dài.^{5,9}

Viêm khớp trong BD thường biểu hiện bằng khớp sưng và nóng nhưng không có biểu hiện đỏ da tại khớp. Một số bệnh nhân có dấu hiệu cứng khớp buổi sáng.⁹

Trên mô bệnh học, có tình trạng xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính và đơn nhân vào bao hoạt dịch khớp, kèm theo tổn thương các mạch máu nhỏ với sự hình thành huyết khối.^{1,2}

Trong đợt viêm khớp tiến triển, tốc độ máu lắng và nồng độ CRP tăng. Kháng thể kháng nhân, anti - CCP (anti - cyclic citrulline peptide), và RF âm tính ở bệnh nhân Behçet. Chụp X - quang khớp viêm trong BD thường không thấy hình ảnh tổn thương.^{4,5,9}

Bệnh nhân của chúng tôi viêm một khớp gối với biểu hiện khớp sưng và nóng, không đỏ, không đau, không cứng khớp buổi sáng; siêu âm thấy tràn dịch khớp; tốc độ máu lắng và CRP tăng. Trước đó, bệnh nhân cũng có vài đợt sưng khớp khuỷu tay bên trái, tự thuyên giảm. Điều đặc biệt ở bệnh nhân chúng tôi là biểu hiện viêm khớp gối kéo dài trong hai năm, mặc dù cũng có những đợt nặng lên khiến bệnh nhân đến khám chuyên khoa khớp.

Cho đến nay, chưa có một xét nghiệm đặc hiệu nào giúp chẩn đoán xác định BD. Tiêu chuẩn chẩn đoán ICBD - 2014 chỉ dựa vào các biểu hiện lâm sàng: loét miệng (2 điểm), loét sinh dục (2 điểm), tổn thương mắt (2 điểm), tổn thương da (1 điểm), biểu hiện thần kinh (1

điểm), biểu hiện bệnh mạch máu lớn (1 điểm), test pathergy dương tính (1 điểm). Phân loại là BD khi tổng điểm ≥ 4 điểm.⁸ Bệnh nhân của chúng tôi được chẩn đoán BD với 6 điểm (loét miệng, sẹo loét sinh dục, hồng ban nút và test pathergy dương tính).

Chẩn đoán BD ở trẻ em là một thách thức vì thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên cho đến khi có đủ các biểu hiện lâm sàng đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh khá dài, trung bình khoảng 3 năm.⁶ Mặc dù loét miệng là triệu chứng đầu tiên hay gặp nhất,⁴ bệnh nhân có thể đến khám chuyên khoa khớp vì các biểu hiện tại khớp. Và trong trường hợp viêm khớp xuất hiện trước các triệu chứng khác, rất khó để phân biệt BD với các bệnh lý khác có biểu hiện tại khớp như viêm khớp tự phát thiếu niên, lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp phản ứng, viêm mạch, sarcoid hoặc bệnh ruột viêm. Bệnh nhân của chúng tôi mặc dù biểu hiện loét miệng trước khi xuất hiện viêm khớp 1 năm nhưng với tình trạng viêm khớp mạn tính kéo dài, ban đầu bệnh nhân được chẩn đoán là viêm khớp tự phát thiếu niên – một bệnh viêm khớp mạn tính hay gặp nhất ở tuổi thiếu niên, khởi phát trước 16 tuổi, viêm ít nhất một khớp kéo dài trên 6 tuần và phải loại trừ các nguyên nhân khác có khả năng gây ra viêm khớp.

Mục tiêu chính trong điều trị BD là làm giảm các triệu chứng, giảm tần suất tái phát và phòng tránh các biến chứng đe dọa tính mạng. Lựa chọn điều trị phụ thuộc vào biểu hiện lâm sàng và mức độ nặng của cơ quan tổn thương, với sự ưu tiên cho tổn thương mắt, tiêu hóa, thần kinh trung ương và tim mạch. Một loạt các liệu pháp thuốc chống viêm và ức chế miễn dịch được đề xuất cho điều trị BD. Tuy nhiên, việc sử dụng thuốc kéo dài liên quan đến những tác dụng không mong muốn và chưa có phác đồ nào được chứng minh là có hiệu quả tuyệt đối. Trong trường hợp đáp ứng điều trị kém, cần

phải kết hợp cả corticosteroid và thuốc ức chế miễn dịch và/hoặc thuốc sinh học.^{1,2}

Năm 2008, Liên đoàn chống Thấp khớp châu Âu (EULAR: European League Against Rheumatism) đưa ra hướng dẫn đầu tiên về quản lý bệnh Behçet và đã cập nhật thành 10 khuyến cáo theo từng cơ quan tổn thương vào năm 2018. Theo đó, colchicine là lựa chọn đầu tiên cho các trường hợp viêm khớp cấp tính, có tác dụng phòng tránh các đợt viêm khớp. Glucocorticoid tiêm nội khớp có thể sử dụng cho viêm một khớp cấp tính nhưng thường không cần thiết vì các đợt viêm khớp thường tự thuyên giảm và hết triệu chứng sau 2 – 3 tuần. Azathioprine, kháng thể đơn dòng ức chế TNF - α (tumour necrosis factor alpha) hoặc interferon - α được cân nhắc cho các trường hợp viêm khớp mạn tính hoặc tái diễn. Một số tác giả lại duy trì corticosteroid liều thấp cho bệnh nhân viêm khớp không kiểm soát được bằng colchicine.¹⁰ Methotrexate cũng có thể được sử dụng cho tổn thương khớp và da niêm mạc ở bệnh nhân Behçet.¹

IV. KẾT LUẬN

Bệnh Behçet là bệnh viêm mạch gây tổn thương ở nhiều cơ quan nên bệnh nhân có thể đến khám tại nhiều chuyên khoa khác nhau. Biểu hiện viêm khớp mạn tính hiếm gặp ở bệnh nhân Behçet nhưng lại là lí do mà bệnh nhân đến khám chuyên khoa khớp và có thể bị nhầm lẫn với các nguyên nhân gây viêm khớp mạn tính khác. Do đó, các bác sĩ chuyên khoa khớp cần chú ý phát hiện các biểu hiện lâm sàng kèm theo viêm khớp để chẩn đoán đúng bệnh và lựa chọn điều trị phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. *Auto*

- *Immun Highlights*. 2016;7(1). doi:10.1007/s13317 - 016 - 0074 - 1.

2. Cho SB, Cho S, Bang D. New Insights in the Clinical Understanding of Behçet's Disease. *Yonsei Med J*. 2012;53(1):35 - 42. doi:10.3349/ymj.2012.53.1.35.

3. Keino H, Okada AA. Behçet's disease: global epidemiology of an Old Silk Road disease. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(12):1573 - 1574. doi:10.1136/bjo.2007.124875.

4. Mohammad A, Mandl T, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence, prevalence and clinical characteristics of Behçet's disease in southern Sweden. *Rheumatol Oxf Engl*. 2013;52(2):304 - 310. doi:10.1093/rheumatology/kes249.

5. Saadoun D, Wechsler B. Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:20. doi:10.1186/1750 - 1172 - 7 - 20.

6. Atmaca L, Boyvat A, Yalçındağ FN, Atmaca - Sonmez P, Gurler A. Behçet disease in children. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011;19(2):103 - 107. doi:10.3109/09273948.2011.555592.

7. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behçet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(9):1175 - 1183. doi:10.1136/bjo.87.9.1175.

8. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR - ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2014;28(3):338 - 347. doi:10.1111/jdv.12107.

9. Benamour S, Zeroual B, Alaoui FZ. Joint manifestations in Behçet's disease. A review of 340 cases. *Rev Rhum Engl Ed*. 1998;65(5):299 - 307.

10. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al.

2018 update of the EULAR recommendations
for the management of Behçet's syndrome. *Ann*

Rheum Dis. 2018;77(6):808 - 818. doi:10.1136/
annrheumdis - 2018 - 213225.

Summary

CHRONIC ARTHRITIS IN THE CHILDHOOD BEHÇET'S DISEASE MIMICKING JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: A CASE REPORT

Behçet's disease (BD) is a rare systemic vasculitis disorder of unknown etiology. The disease is characterized by recurrent attacks of oral aphthous ulcers, genital sores, ocular lesions, and skin manifestations. Chronic arthritis in childhood BD is uncommon and can mimic juvenile idiopathic arthritis. The principal treatment of BD is immunosuppressant medications. We report a case of a 7 years old girl with chronic arthritis and recurrent aphthous stomatitis for 2 years. She was initially diagnosed with juvenile idiopathic arthritis and responded partially to corticosteroid, but still relapsed. Besides chronic arthritis, she suffered from skin and genital manifestations, that suggested she could be diagnosed with BD. She responded well with colchicine and methotrexate therapy and the symptoms improve after 6 months of treatment. Conclusion: In patients with chronic arthritis, physicians should perform a detailed physical examination to detect supplemental signs or symptoms other than joints damage for both definitive and differential diagnosis, especially for rare cases such as Behçet's disease to provide appropriate treatment.

Keywords: Behçet's disease, arthritis in Behçet's disease, children.