

Biểu hiện viêm ruột trong bệnh lý khớp tự miễn

Inflammatory bowel disease in autoimmune arthritis

Nguyễn Cảnh Bình, Mai Thanh Bình

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Bệnh viêm ruột (BVR) bao gồm hai bệnh chính là bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại trực tràng chảy máu (VLĐTCM). Bệnh phổ biến ở tất cả các vùng miền trên thế giới, gặp nhiều hơn ở các nước phương tây và có xu hướng ngày càng tăng. Ngoài tổn thương ở đường tiêu hóa, bệnh còn biểu hiện tổn thương ở nhiều cơ quan khác, trong đó viêm khớp là một trong những biểu hiện ngoài ruột phổ biến của BVR chiếm khoảng 10-20%. Viêm khớp trong BVR chủ yếu là các khớp lớn ngoại vi, một số ít là các khớp nhỏ đối xứng và khớp cột sống, hầu hết không gây biến dạng khớp. Các yếu tố gen và tự miễn liên quan đến cơ chế bệnh sinh của cả BVR và viêm khớp. Chẩn đoán BVR đến nay vẫn còn nan giải, không có tiêu chuẩn đơn mà phải kết hợp nhiều phương pháp để xác định chẩn đoán. Đã có nhiều tiến bộ trong điều trị BVR, trong đó việc cá nhân hóa điều trị và sự ra đời của các thuốc sinh học đã mang lại những hứa hẹn tốt đẹp.

Từ khóa: Bệnh viêm ruột, bệnh lý tự miễn, bệnh Crohn, viêm loét đại trực tràng chảy máu.

Summary

Inflammatory bowel disease (IBD) includes two main diseases: Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) that is characterized by chronic inflammatory of the gastrointestinal tract (GI) with remission and relapsing nature. Prolonged inflammation results in damage to the GI tract. The disease is common in all regions of the world, more common in western countries and has an increasing trend. In addition to damage in GI, the disease also manifests in many other organs, in which arthritis is one of the common extra-intestinal manifestations of IBD, accounting for 10-20%. Arthritis in IBD is mainly peripheral large joints, a few are symmetrical small joints and axial spondyloarthropathies (axial SpA), most do not cause joint deformity. Genetic and autoimmune factors implicated in the pathogenesis of both inflammatory bowel disease and arthritis. Diagnosis of IBD is still difficult, there is no single criterion that must combine multimodality to confirm the diagnosis. There have been many advances in the treatment of IBD, where individualization of treatment and the introduction of biologic drugs hold great promise.

Keywords: Inflammatory bowel disease, autoimmune diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis.

Ngày nhận bài: 15/3/2023, ngày chấp nhận đăng: 15/8/2023

Người phản hồi: Nguyễn Cảnh Bình, Email: ncbinha3@gmail.com - Bệnh viện TƯQĐ 108

1. Đặt vấn đề

Bệnh viêm ruột (BVR) (inflammatory bowel disease - IBD) Bao gồm hai bệnh chính là bệnh Crohn (Crohn's disease - CD) và bệnh Viêm loét đại trực tràng chảy máu (VLĐTCM) (ulcerative colitis - UC), là tình trạng viêm mạn tính tại các vị trí khác nhau của đường tiêu hóa với tính chất lui bệnh và tái phát từng đợt, tình trạng viêm kéo dài gây phá hủy đường tiêu hóa. Bệnh phổ biến ở tất cả các vùng miền trên thế giới, gặp nhiều hơn ở các nước phương tây và có xu hướng ngày càng tăng. Năm 2017 trên toàn cầu có 6,8 triệu (95%CI: 6,4-7,3) trường hợp IBD, tỷ lệ hiện có 84,3 (79,2-89,9) trên 100.000 dân, trong đó Mỹ có tỷ lệ hiện mắc chuẩn hóa theo tuổi cao nhất 464,5 (438,6-490,9) trên 100.000 dân và singapore có tỷ lệ tử vong chuẩn hóa theo tuổi thấp nhất 0,08 (0,06-0,14) trên 100.000 dân, chủng tộc da trắng chiếm tỷ lệ cao hơn. Ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu dịch tễ đầy đủ, nhưng ước tính tỷ lệ hiện có khoảng dưới 20 trên 100.000 dân, tỷ lệ gặp ở nữ cao hơn nam giới (9,1/5,3), khởi phát bệnh trung bình ở tuổi 30, có hai đỉnh điểm phát triển bệnh đó là 20-30 tuổi và khoảng 50-55 tuổi [3].

Ngoài tổn thương ở đường tiêu hóa, bệnh còn biểu hiện tổn thương ở nhiều cơ quan khác nhau, trong đó viêm khớp là một trong những biểu hiện ngoài ruột phổ biến của bệnh viêm ruột chiếm khoảng 10-30%, trong đó 15-20% ở bệnh nhân mắc bệnh Crohn và khoảng 10% bệnh nhân VLĐTCM ở một số giai đoạn trong suốt quá trình bệnh của họ. Khoảng 60-70% trường hợp viêm khớp gặp ở bệnh nhân BVR là viêm khớp ngoại vi, trong đó các khớp lớn bị ảnh hưởng (khớp đầu gối, khuỷu tay, vai, cổ tay, và khớp cổ chân), và ít hơn 5 khớp bị ảnh hưởng. Một tỷ lệ nhỏ hơn bệnh nhân BVR bị viêm đa khớp đối xứng, có biểu hiện tương tự như bệnh viêm khớp dạng thấp; những bệnh nhân này có thể bị viêm ở bất kỳ khớp nào, nhưng điển hình là các khớp nhỏ của bàn tay bị ảnh hưởng. Cuối cùng, 1-6% tổng số bệnh nhân BVR phát triển viêm cột sống dính khớp, là một bệnh khớp viêm tiến triển ảnh hưởng đến các khớp xương cùng và cột sống. Chiều ngược lại tỷ lệ IBD trong VCSDK là 6,8%, cao hơn nhiều so với tỷ lệ phần trăm được quan sát thấy

trong dân số chung (0,01% đến 0,5%). Trong một nhóm thuần tập bệnh thoái hóa cột sống ban đầu, tần suất IBD được tính là 2,6% [8, 9]. Viêm khớp ở bệnh nhân BVR khác với bệnh viêm khớp dạng thấp là hầu hết không gây biến dạng khớp, một số có thể viêm phản ứng trong các giai đoạn bùng phát. Nguyên nhân cơ chế bệnh sinh của bệnh khớp ở BVR hiện nay chưa thật sự rõ ràng, tuy nhiên các yếu tố môi trường-vật chủ và tác động của một số yếu tố dẫn đến đáp ứng miễn dịch không phù hợp, khởi phát quá trình viêm dẫn bệnh sinh của cả bệnh viêm ruột và viêm khớp.

Hiện tại không có tiêu chuẩn đơn nào (tiêu chuẩn vàng) để chẩn đoán BVR, do vậy để chẩn đoán xác định BVR phải dựa vào nhiều phương pháp từ lâm sàng kết hợp xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh. Điều trị BVR có thể cá thể hóa từng trường hợp, nâng bậc hoặc hạ bậc tùy theo tiên lượng. Thuốc sinh học (kháng TNF) là lựa chọn tối ưu và hiệu quả tốt cho cả BVR và viêm khớp [2, 10].

2. Khái niệm bệnh viêm ruột

Bệnh viêm ruột (inflammatory bowel disease - IBD): Bao gồm hai bệnh chính là bệnh Crohn (Crohn's disease - CD) và bệnh viêm loét đại trực tràng chảy máu (ulcerative colitis - UC), là tình trạng viêm mạn tính tại các vị trí khác nhau của đường tiêu hóa với tính chất thuyên giảm và tái phát từng đợt, tình trạng viêm kéo dài gây phá hủy đường tiêu hóa.

UC được mô tả lần đầu tiên vào năm 1859 bởi Walks. Đây là một quá trình viêm không đặc hiệu chỉ giới hạn ở đại tràng, biểu hiện lâm sàng với tiêu chảy ra máu, có chất nhầy trong phân, đau bụng và sụt cân [1]. Viêm đại tràng thường ở lớp nông bề mặt (niêm mạc) có tính chất liên tục, thường bắt đầu ở trực tràng rồi lan rộng ra các đoạn gần của đại tràng. Những biến đổi về mô bệnh học như phù nề và sung huyết niêm mạc, thâm nhiễm tế bào lympho, tương bào và bạch cầu hạt đa nhân trung tính, áp xe khe tuyến, biến dạng cấu trúc khe tuyến và loét.

Vào năm 1932 Crohn, Ginsberg và Oppenheimer đã mô tả viêm hồi tràng là một thực thể bệnh lý và lâm sàng khác với bệnh lao ruột. Nó được đặt tên là

bệnh Crohn theo tên của tác giả đầu tiên [1]. Là bệnh viêm mạn tính có thể ảnh hưởng đến bất kỳ phần nào của đường tiêu hóa từ miệng đến hậu môn. Hồi tràng đoạn cuối là vị trí thường gặp nhất của bệnh. Bệnh crohn biểu hiện lâm sàng với biểu hiện đau bụng, tiêu chảy và sụt cân. Đôi khi có khối ở bụng, chướng bụng do tắc ruột hoặc xuất hiện lỗ rò trên thành bụng. Tính chất tổn thương thường không liên tục, phân đoạn và xuyên thành, phức tạp từ các vết loét áp-tơ đến loét dọc dạng rải cuội (cobble stones), lỗ rò, áp xe, hẹp và tắc ruột. Các đặc

điểm vi thể là các tập hợp lympho, thâm nhiễm tế bào viêm mạn tính và u hạt biểu mô.

Khoảng 10% bệnh nhân bị viêm đại tràng không thể phân loại là Crohn hoặc VLĐTCM. Những bệnh nhân này được phân loại là “viêm đại tràng không xác định”, quá trình theo dõi cho thấy phần lớn những bệnh nhân này phát triển bệnh VLĐTCM [11].

Căn nguyên của BVR vẫn chưa rõ ràng; các yếu tố môi trường, khuynh hướng di truyền và phản ứng miễn dịch bị rối loạn với sự có mặt của các yếu tố nguy cơ góp phần vào sự phát triển của bệnh.

Một số đặc điểm khác biệt giữa bệnh Crohn và bệnh VLĐTCM

Bảng 1. Một số đặc điểm khác biệt giữa bệnh Crohn và bệnh VLĐTCM

Đặc điểm	Bệnh Crohn	Bệnh VLĐTCM
Vị trí	- Bất kỳ - Tập trung hồi manh tràng, OHM	- Đại tràng - Tập trung trực tràng
Tính chất tổn thương	- Tổn thương cách đoạn - Loét áp tơ hoặc loét lớn theo chiều dọc, loét sâu xuyên thành - NM xung quanh bình thường - Cobble-stone	- Tổn thương liên tục - Loét nông ở NM, hạ niêm mạc - NM xung quanh viêm - Giả polyp
Biến chứng tại chỗ	- Rò, áp xe - Hẹp - Nứt hậu môn	- Phình đại tràng, thủng. - Xuất huyết tiêu hóa nặng. - K đại tràng (30% sau 35 năm).
Mô bệnh học	Tổ chức u hạt không hoại tử	Viêm, áp xe khe tuyến
Miễn dịch	ASCA (+)	pANCA (+)

OHM: Ống hậu môn, NM: Niêm mạc.

2. Chẩn đoán và phân loại bệnh viêm ruột

Cho đến nay, không có một tiêu chuẩn đơn nào có thể chẩn đoán xác định bệnh crohn cũng như bệnh VLĐTCM. Để chẩn đoán bệnh crohn hoặc bệnh VLĐTCM cần sự kết hợp của các yếu tố lâm sàng, sinh hóa, xét nghiệm phân, nội soi, CT hoặc MRI, và hình ảnh mô bệnh học (MBH). Khi chẩn đoán vẫn còn nghi ngờ, cần phải chẩn đoán loại trừ IBS, viêm

ruột thiếu máu, lao, CMV, u lympho, loét do thuốc, bệnh Behcet và viêm đại tràng nhiễm khuẩn khác.

Những bệnh nhân đến khám bệnh có các dấu hiệu triệu chứng tiêu chảy ra máu dai dẳng hoặc tái phát kèm theo sút cân, đau bụng và đi lỏng thường xuyên nên nghi ngờ BVR, đặc biệt là ở những bệnh nhân trẻ tuổi. Những bệnh nhân này cần được làm các xét nghiệm khác để chẩn đoán xác định.

Hội Tiêu hóa Nhật Bản năm 2020 đã đưa ra bộ tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Crohn và VLĐTCM dành cho các nhà lâm sàng [4]

Bảng 2. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Crohn (gồm có 3 tiêu chuẩn chính và 3 tiêu chuẩn phụ)

Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Crohn
Tiêu chuẩn chính: A. Loét dọc (loét theo chiều dọc của ống tiêu hóa). B. Hình rải cuội (cobble stone). C. U hạt tế bào biểu mô không hoại tử (lấy từ các mảnh sinh thiết mô bệnh).
Tiêu chuẩn phụ: a. Vết loét hình dạng không đồng đều đến hình tròn hoặc loét áp tơ ở hơn một vùng của ống tiêu hóa từ thực quản đến đại tràng (cần loại trừ lao ruột, bệnh Behcet, loét do NSAID và viêm ruột nhiễm khuẩn). b. Các tổn thương đặc trưng ở hậu môn trực tràng (nứt, loét rò, trĩ, áp xe quanh hậu môn, phù nề). c. Các tổn thương đặc trưng ở dạ dày và tá tràng (dạng giống búp măng, lõm giống vết khía).
Xác định chẩn đoán bệnh Crohn: 1. Khi có tiêu chuẩn A hoặc B (nếu chỉ A nên loại trừ bệnh ruột do thiếu máu hoặc VLĐTCM, nếu chỉ B nên loại trừ bệnh ruột do thiếu máu hoặc ung thư đại tràng type 4). 2. Khi có tiêu chuẩn C và tiêu chuẩn a hoặc b. 3. Hoặc khi có tất cả các tiêu chuẩn phụ a, b và c.

Bảng 3. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh VLĐTCM (gồm có 3 tiêu chuẩn)

Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh VLĐTCM
A. Biểu hiện lâm sàng: Phân có máu hoặc nhầy dai dẳng hoặc tái phát hoặc có tiền sử bệnh.
B. Chẩn đoán hình ảnh. 1. Nội soi: a. Niêm mạc bị tổn thương lan tỏa, mạch máu biến mất, niêm mạc thô dạng hạt. b. Xuất hiện nhiều vết trợt, loét hoặc giả polyp. c. Về cơ bản, tổn thương liên tục với trực tràng.
2. Chụp barit trực tràng (hiện tại ít thực hiện). a. Sự biến đổi lan tỏa bề mặt dưới dạng thô hoặc hạt mịn. b. Nhiều trợt, loét hoặc giả polyp, mất các nếp van (trực tràng hình ống) hẹp và ngắn lại.
C. Mô bệnh học: Giai đoạn hoạt động, có sự xâm nhập tế bào viêm lan tỏa vào tất cả các lớp của niêm mạc, áp xe khe tuyến và suy giảm tế bào cốt. Giai đoạn thuyên giảm, các tuyến vẫn bị méo mó hoặc phân nhánh và teo. Tổn thương một cách liên tục.
Xác định chẩn đoán bệnh VLĐTCM: 1. Ngoài A, 1 hoặc 2 trong số B và C được đáp ứng. 2. 1 hoặc 2 trong số B và C trong nhiều dịp. 3. Bệnh nhân có các phát hiện tổng thể và mô học, là đặc điểm của bệnh khi cắt bỏ hoặc khám nghiệm tử thi.

Phân loại BVR có vai trò rất quan trọng trong việc đánh giá tiên lượng bệnh, đưa ra các chiến lược điều trị phù hợp đạt được hiệu quả cao nhất trong quản lý BVR. Một số tiêu chuẩn đánh giá phân loại đã được đồng thuận ở Mỹ, châu Âu, Nhật Bản, Hàn Quốc... Hầu hết các đánh giá đều dựa vào các tiêu chuẩn về hình thái, mức độ hoạt động của bệnh, độ nặng về hình ảnh nội soi. Mỗi tiêu chuẩn phân loại đều có những ưu

nhược điểm riêng, sử dụng tiêu chuẩn nào tùy thuộc vào các đơn vị điều trị hoặc từng các nhân. Dưới đây là một số tiêu chuẩn đánh giá phân loại được sử dụng rộng rãi nhất.

Bảng 4. Một số tiêu chuẩn đánh giá BVR

Tiêu chuẩn đánh giá	Bệnh crohn	Bệnh VLĐTCM
Hình thái	Phân loại Montreal, Vienna, Paris	Phân loại Montreal
Mức độ hoạt động	Crohn's Disease activity index (CDAI)	Physician Global Assessment (PGA) Mayo Score (or Mayo Clinic Score, or Disease Activity Index [DAI]) Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) Ulcerative Colitis Clinical Score (UCCS)
Độ nặng nội soi	Simple Endoscopic score for CD (SES-CD) Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS).	Mayo score Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity (UCCIS)

Hội Tiêu hóa các trường đại học Mỹ năm 2017 và 2019 đã đưa ra các tiêu chuẩn phân loại mức độ hoạt động của bệnh Crohn và bệnh VLĐTCM, bao gồm tập hợp nhiều chỉ số để đánh giá một cách chính xác hơn [6].

Bảng 5. Phân độ hoạt động của bệnh Crohn

Nhẹ	Vừa	Nặng
- CDAI 150-220. - Đi lại bình thường. - Ăn và uống bình thường. - Giảm < 10% trọng lượng. - Không tắc ruột. - Không sốt. - Không mất nước. - Không có khối hoặc chướng bụng. - CRP tăng trên giới hạn BT.	- CDAI 220-450. - Thỉnh thoảng nôn hoặc buồn nôn. - Giảm > 10% trọng lượng. - Điều trị bệnh nhẹ không hiệu quả hoặc bụng có khối. - Không tắc ruột rõ. - CRP tăng trên giới hạn BT.	- CDAI > 450. - Suy nhược (BMI < 18). - Giảm cân nhiều. - Bằng chứng của tắc ruột hoặc áp xe. - Triệu chứng dai dẳng mặc dù điều trị tích cực. - CRP tăng cao.

Bảng 6. Phân độ hoạt động của bệnh VLĐTCM

	Thuyên giảm	Nhẹ	Vừa	Nặng
Đại tiện (lần/ngày)	Phân khuôn	< 4	> 6	> 10
Máu trong phân	Không	Từng đợt	Thường xuyên	Liên tục
Khẩn cấp	Không	Nhẹ, thỉnh thoảng	Thường xuyên	Liên tục
Hemoglobin	Bình thường	Bình thường	<75% của bình thường	Đòi hỏi truyền dịch
Máu lắng	< 30	< 30	> 30	> 30
CRP (mg/l)	Bình thường	Tăng	Tăng	Tăng
Fecal calprotectin (µg/g)	<150-200	> 150-200	> 150-200	> 150-200
Nội soi (Mayo subscore)	0-1	1	2-3	3
UCEIS	0-1	2-4	5-6	7-8

3. Biểu hiện ngoài ruột của BVR

Ngoài tổn thương ở đường tiêu hóa, BVR cả Crohn và VLĐTCM đều ảnh hưởng đến nhiều cơ quan ngoài đường tiêu hóa, chiếm từ 25-40%. Những biểu hiện này có thể liên quan đến gần như bất kỳ hệ thống cơ quan nào bao gồm hệ thống cơ xương khớp, da liễu, gan tụy, mắt, thận và phổi và có thể gây ra thách thức đáng kể cho việc quản lý bệnh nhân BVR. Hầu hết bệnh nhân BVR có biểu hiện ngoài đường tiêu hóa bị viêm đại tràng, mặc dù một số bệnh nhân phát triển biểu hiện ngoài đường tiêu hóa trước khi bắt đầu các triệu chứng đại tràng. Một số biểu hiện ngoài đường tiêu hóa hay gặp sau (Bảng 7) [5].

Bảng 7. Các biểu hiện ngoài đường tiêu hóa của bệnh viêm ruột

Các cơ quan	Đặc điểm
Hệ thống cơ xương khớp	Viêm khớp: Viêm khớp trực, viêm khớp ngoại vi, VCSDK. Bệnh xương khớp phì đại: Ngón chi dùi trống, viêm màng xương. Các biểu hiện khác: Loãng xương, hoại tử vô khuẩn, viêm đa cơ.
Hệ thống da liễu và răng miệng	Tổn thương phản ứng: Ban đỏ nốt sần, viêm da mủ, loét áp-tơ, viêm mạch máu hoại tử. Các tổn thương đặc hiệu: Vết nứt, lở rò, bệnh Crohn ở miệng. Sự thiếu hụt dinh dưỡng: Ban xuất huyết, viêm lưỡi, rụng tóc, móng tay giòn. Các bệnh liên quan: Bệnh bạch biến, bệnh vẩy nến, bệnh amyloidosis.
Hệ thống gan mật	Viêm đường mật xơ cứng nguyên phát, ung thư biểu mô ống mật. Liên quan: Viêm gan mạn tính hoạt động tự miễn, viêm màng ngoài tim, xơ hóa cổng, xơ gan, bệnh u hạt. Biểu hiện chuyển hóa: Gan nhiễm mỡ, sỏi mật.
Hệ thống mắt	Viêm màng bồ đào, viêm mống mắt, viêm củng mạc, loét giác mạc, đục thủy tinh thể, bệnh mạch máu võng mạc.
Hệ thống trao đổi chất	Chậm phát triển ở trẻ em và thanh thiếu niên, chậm trưởng thành giới tính.
Hệ thống thận	Viêm bể thận, sỏi thận.

Biểu hiện khớp ở bệnh nhân BVR

Bệnh khớp là một trong những tổn thương ngoài ruột phổ biến của BVR chiếm tỷ lệ khoảng 10-30%, trong đó 15-20% ở bệnh nhân mắc bệnh Crohn và khoảng 10% bệnh nhân VLĐTCM ở một số giai đoạn trong suốt quá trình bệnh của họ. Viêm khớp có thể ảnh hưởng đến cả khớp ngoại vi và khớp trực, trong đó khoảng 60-70% viêm khớp ở bệnh nhân BVR là khớp ngoại vi; bệnh có thể có trước, đồng bộ hoặc phát triển sau khi người bệnh được chẩn đoán BVR, thường là trong khoảng 10 năm. Viêm khớp xảy ra với tỷ lệ tương đương ở nam và nữ, nói chung thường gặp ở những bệnh nhân bị

tổn thương đại tràng hơn những người bị tổn thương ở ruột non. Ngoài ra, viêm khớp thường gặp ở bệnh Crohn có liên quan đến đại tràng hơn VLĐTCM và phổ biến ở VLĐTCM với viêm toàn bộ đại tràng hơn là chỉ viêm khu trú ở đại tràng trái. Viêm đại tràng vi thể đã được ghi nhận ở khoảng 2/3 số bệnh nhân bị bệnh khớp [10].

Orchard và cộng sự [7] chia bệnh khớp ngoại vi liên quan đến BVR thành 2 type: Viêm khớp ngoại vi loại 1 là viêm các khớp lớn không đối xứng bao gồm ít hơn 5 khớp và có liên quan chặt chẽ với hoạt động BVR và các biểu hiện ngoài khớp khác; khớp gối là vị trí thường bị ảnh hưởng nhất, xảy ra ở khoảng 3,6%

bệnh nhân VLĐTCM và 6% bệnh Crohn, với các đợt bùng phát kéo dài 5-10 tuần và thường đồng hành với mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng ở ruột. Viêm khớp ngoại vi loại 2 là viêm đa khớp thường đối xứng, phát triển âm thầm và có thể kéo dài hàng tháng hoặc hàng năm; khớp bàn ngón tay là vị trí thường gặp nhất, các vị trí ít gặp hơn bao gồm khớp gối, cổ chân, vai, khớp sống sườn và khớp cổ chân; viêm khớp ngoại vi loại 2 thường không liên quan đến các biểu hiện ngoài ruột khác ngoại trừ viêm màng bồ đào, mức độ nghiêm trọng của bệnh viêm khớp này dường như không phụ thuộc vào mức độ hoạt động của BVR.

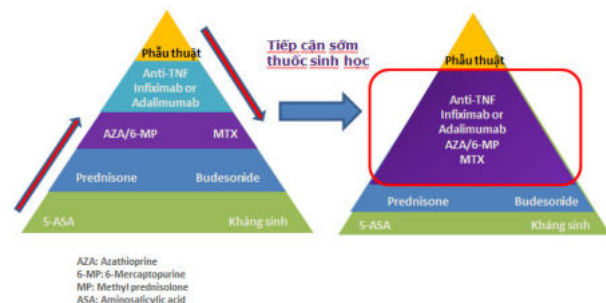
Cơ chế bệnh sinh viêm khớp trong BVR hiện nay chưa thực sự rõ ràng, tuy nhiên các yếu tố môi trường (rối loạn hệ vi khuẩn ruột) - vật chủ (gen) và tác động của một số yếu tố dẫn đến đáp ứng miễn dịch không phù hợp, khởi phát quá trình viêm dẫn bệnh sinh của cả bệnh viêm ruột và viêm khớp. Viêm khớp ở bệnh nhân BVR liên quan đến alen đặc hiệu của kháng nguyên bạch cầu người - HLA (alen DRB1 0103, HLA-B27, HLA-B35, HLA-B44) và đột biến gen CARD15/NOD2; thậm chí còn có mối liên quan chặt chẽ hơn với alen HLA hiếm gặp được gọi là HLA-DR103, alen này có ở khoảng 35% bệnh nhân bị viêm khớp lớn và lên đến 65% bệnh nhân bị hơn 1 đợt viêm khớp lớn; trong khi đó alen này chỉ xảy ra ở 1 - 3% dân số nói chung và ít liên quan ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp (VCSDK) [2].

4. Chiến lược điều trị BVR

Hiện vẫn chưa có phương pháp điều trị cơ bản nào cho bệnh nhân BVR vì nguyên nhân của nó vẫn chưa được biết rõ. Vì tính chất của BVR là mạn tính xen kẽ giữa giai đoạn thuyên giảm và tái phát. Do vậy, mục tiêu điều trị là kiểm soát hoạt động của bệnh và duy trì tình trạng thuyên giảm để tránh tổn thương chức năng của đường tiêu hóa và ngăn ngừa biến chứng, duy trì chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Mục tiêu điều trị bao gồm: (1) Mục tiêu ngắn hạn là đáp ứng trên lâm sàng, giảm 50% triệu chứng đau bụng, tiêu chảy; lui bệnh trên lâm sàng, hết đau bụng, tiêu chảy ít hơn 3 lần/ngày. (2) Mục tiêu trung hạn là giảm FC calprotectin 100-250µg/g, CRP trở về

bình thường, trẻ phát triển bình thường. (3) Mục tiêu dài hạn là lành bệnh trên nội soi, SES-CD < 3 điểm; chất lượng cuộc sống trở về bình thường, không tàn phế. Tuy nhiên, trong mục tiêu điều trị cũng cần xem xét tới lui bệnh trên mô bệnh học là lành các lỗ rò và hết thâm nhiễm các tế bào viêm. Đây cũng là đồng thuận chung của một số hướng dẫn được áp dụng hàng đầu trên thế giới như: Hướng dẫn của Hội Tiêu hóa các trường đại học Mỹ (American college of Gastroenterology - ACG), Tổ chức Bệnh viêm ruột châu Âu (European Crohn's and Colitis Organisation - ECCO), Hội Tiêu hóa Nhật Bản (Japanese Society of Gastroenterology - JSG)

Nguyên tắc điều trị: Trước đây, điều trị theo quy ước cũ thường áp dụng giống nhau cho tất cả các bệnh nhân với phương pháp nâng bậc dần từ 5-ASA đến phẫu thuật. Tuy nhiên, quan điểm điều trị mới đã thay đổi cùng với sự ra đời của các thuốc sinh học, đó là cá thể hóa việc điều trị, có thể dùng các biện pháp nâng bậc hoặc hạ bậc ngay từ đầu, tiếp cận sớm thuốc sinh học (xem sơ đồ 1). Sự thay đổi này đã mang lại những kết quả đáng khích lệ trong quản lý BVR.



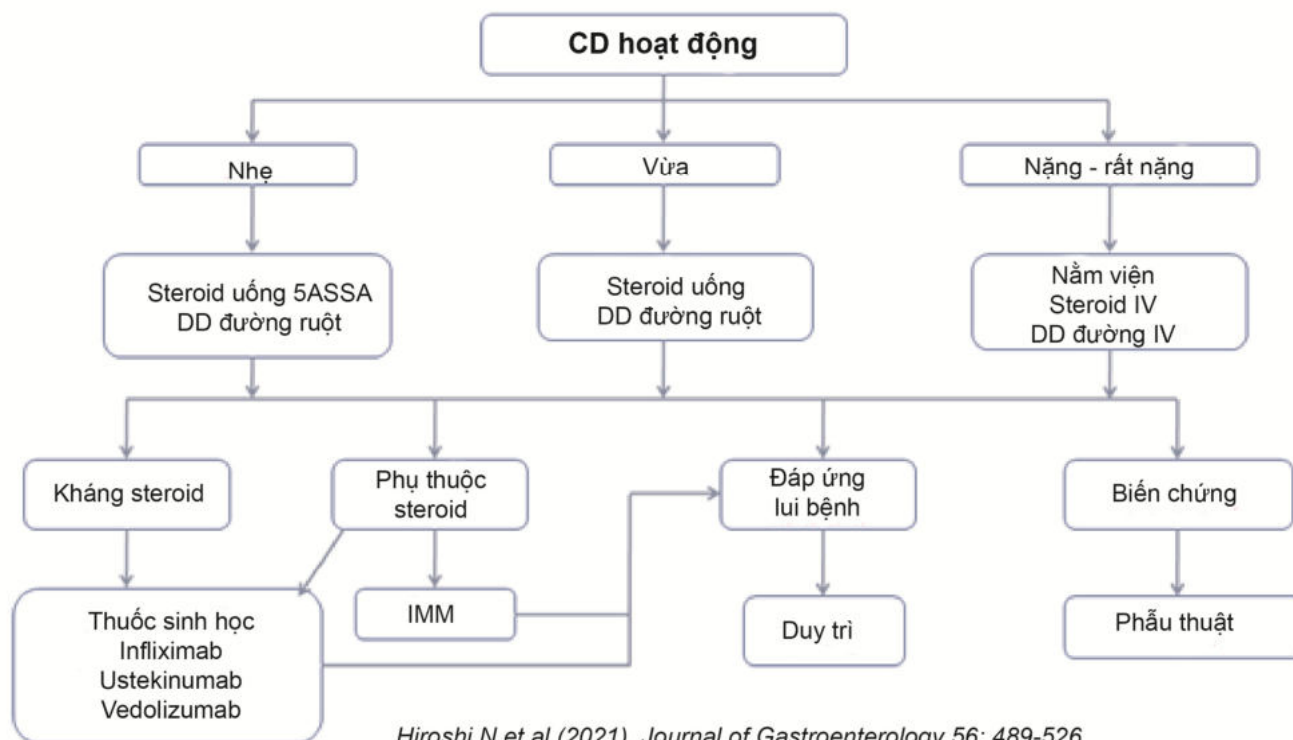
Hình 1. Sơ đồ chiến lược trong bậc thang điều trị BVR

Hội Tiêu hóa Nhật Bản 2021 đã đưa ra đồng thuận phác đồ điều trị BVR đối với cả Crohn và VLĐTCM giai đoạn hoạt động, cả hai phác đồ đều tiếp cận theo chiều hướng nâng bậc điều trị theo quy ước. Tuy nhiên, cũng có thể tiếp cận theo chiều hướng hạ bậc đối với những trường hợp nặng, tái phát nhiều lần kể cả các lần trước có hoặc chưa điều trị. Lui bệnh bằng thuốc gì thì điều trị duy trì bằng thuốc đó, lưu ý steroids thường dùng theo phác đồ giảm liều và cắt hẳn sau 8-12 tuần, trong điều trị duy trì thường dùng thuốc ức chế miễn dịch đối với bệnh Crohn và 5ASA đối với bệnh VLĐTCM [4].

Điều trị bệnh Crohn

Tùy theo mức độ bệnh, trong giai đoạn hoạt động nói chung cần sử dụng sớm steroids, thuốc sinh học, đặc biệt thuốc sinh học được sử dụng nếu các tình huống điều trị bị phụ thuộc hoặc kháng steroids. Cần nhắc phẫu thuật sớm những trường hợp biến chứng nặng hoặc tiên lượng biến chứng có

thể làm bệnh trầm trọng hơn. Điều trị giai đoạn lui bệnh ưu tiên thuốc ức chế miễn dịch, nếu đã dùng thuốc sinh học nên kết hợp với thuốc ức chế miễn dịch kể cả giai đoạn bệnh hoạt động, không nên dùng 5-ASA trong điều trị duy trì dài hạn bệnh Crohn (Sơ đồ 1).



Hiroshi N et al (2021), *Journal of Gastroenterology* 56: 489-526

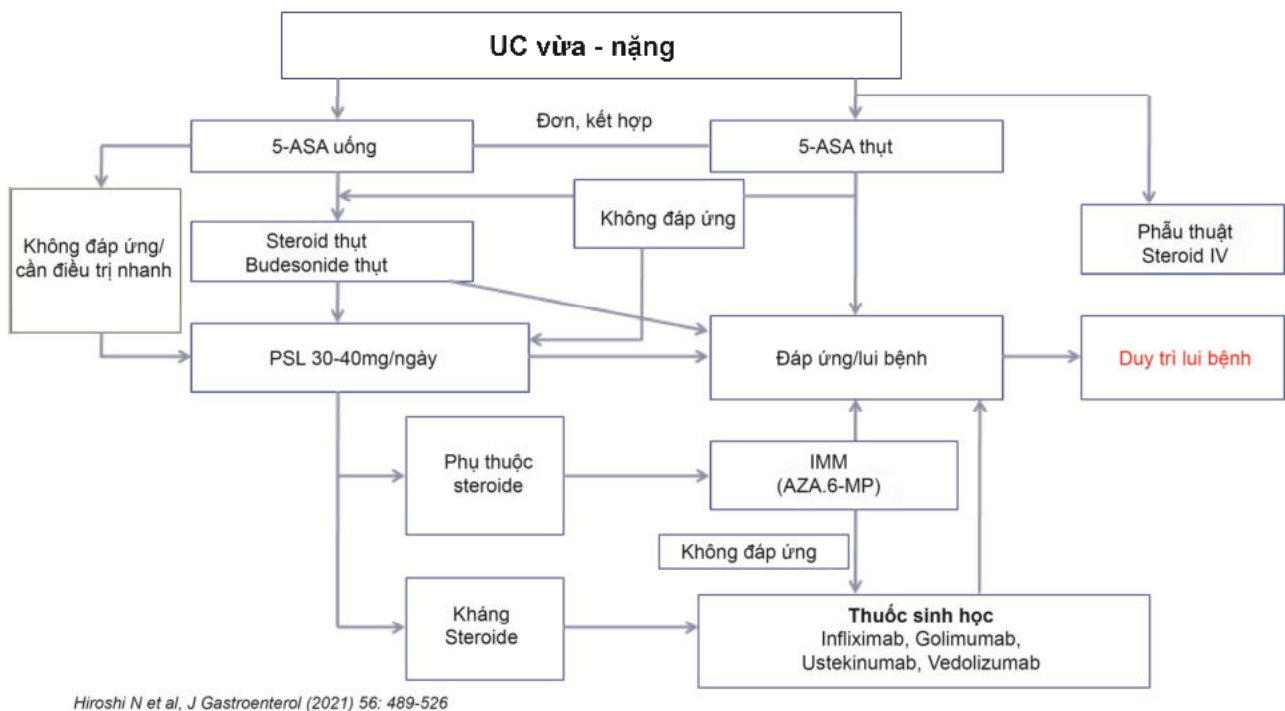
Sơ đồ 1. Sơ đồ điều trị bệnh Crohn hoạt động

Điều trị bệnh VLĐTCM

Đối với VLĐTCM mức độ nhẹ, ngoài việc điều chỉnh ăn uống phù hợp và luyện tập để nâng cao sức khỏe, tiếp cận theo hướng điều trị nâng bậc. Khởi đầu dùng sulphalazin hoặc mesalazine uống 2-6g/ngày dùng đơn độc hoặc kết hợp với dạng thụt giữ cùng liều lượng. Sau 4-8 tuần đánh giá lại tình trạng lâm sàng như giảm triệu chứng đau, giảm số lần đại, sau tiện, tăng cân, ăn ngủ khá hơn. Nếu đáp ứng, duy trì điều trị trong vòng 6 tháng đến 1 năm; nếu không đáp ứng, dùng bổ xung thêm steroids 40-60mg/ngày, sau 4-8 tuần đánh giá có đáp ứng lâm sàng thì có thể điều trị duy trì bằng thuốc sulphalazin hoặc mesalazine 6 tháng đến 1 năm;

trường hợp không đáp ứng với steroid hoặc điều trị duy trì thất bại sẽ điều trị theo phác đồ của thể vừa và nặng.

Đối với VLĐTCM mức độ vừa và nặng, trước khi đưa ra chỉ định điều trị cần đánh giá kỹ lưỡng tình trạng bệnh nhân, tiên lượng các nguy cơ biến chứng để tiếp cận điều trị một cách hợp lý và an toàn, tránh để mất cơ hội vàng trước khi xuất hiện biến chứng. Cần nhắc lựa chọn phẫu thuật hoặc steroid tĩnh mạch hoặc thuốc sinh học sớm. Những trường hợp khác nên bắt đầu từ 5-ASA uống hoặc thụt, nếu không đáp ứng thì dùng steroid, ở những trường hợp không đáp ứng hoặc phụ thuộc steroid cần có chỉ định dùng thuốc sinh học thay thế (Sơ đồ 2).



Sơ đồ 2. Điều trị bệnh VLĐTCM mức độ vừa và nặng

Một số thuốc sinh học và ức chế miễn dịch đã được nghiên cứu có hiệu quả rõ rệt đối với BVR được sử dụng rộng rãi hiện nay: Thuốc sinh học nhóm kháng TNF (Infliximab, adalimumab, golimumab); nhóm ức chế IL12-IL23 (Ustekinumab); nhóm kháng integrin (Vedolizumab). Các thuốc ức chế miễn dịch (Azathioprine/ 6 - MP, metotrexate, cyclosporine).

Điều trị BVR có biểu hiện bệnh khớp tự miễn

Hầu hết các phác đồ điều trị BVR ít nhiều đều có tác dụng trong điều trị bệnh khớp tự miễn do chúng có cùng một số cơ chế gây bệnh. Tuy nhiên, cần lưu ý một số đặc điểm tác dụng của các thuốc điều trị BVR ở bệnh nhân có biểu hiện bệnh khớp để làm tăng hiệu quả điều trị và làm giảm các tác dụng bất lợi.

Sulfasalazine kháng viêm tốt hơn mesalamine đối với các trường hợp viêm khớp ngoại vi liên quan với BVR. Steroid không có hiệu quả trong điều trị viêm cột sống dính khớp, nhưng lại có tác dụng giảm đau chống viêm tốt đối với viêm khớp ngoại vi, tuy nhiên trong điều trị viêm khớp chỉ dùng tiêm tại chỗ liều thấp để giảm tối đa tác dụng phụ của thuốc và nên

kết hợp với thuốc sinh học. Thuốc ức chế miễn dịch hiệu quả điều trị viêm khớp ngoại vi, tuy nhiên ít hiệu quả đối với viêm khớp trục. NSAIDs nên tránh dùng ở bệnh nhân viêm khớp có biểu hiện BVR vì có thể gây đợt bùng phát hoặc nặng hơn của BVR. Tuy nhiên, ở một số trường hợp thật cần thiết có thể dùng ức chế COX-2 thời gian ngắn 5-7 ngày [10].

Kháng TNF được coi như tiêu chuẩn vàng trong điều trị ở bệnh nhân BVR cả bệnh Crohn và bệnh VLĐTCM có kèm bệnh khớp tự miễn, đặc biệt những bệnh nhân viêm khớp trục mà không kiểm soát bằng DMARD thông thường. Nhóm thuốc này đều được chấp thuận để điều trị viêm khớp trục cột sống, trong khi infliximab và adalimumab được nghiên cứu tốt nhất cho bệnh nhân BVR, cả hai đều có chỉ định Crohn và VLĐTCM [10, 11] những trường hợp này nên kết hợp với thuốc ức chế miễn dịch. Gần đây nhất là golimumab (Simponi) được FDA và Hội đồng thuốc châu Âu cho phép sử dụng trong điều trị cả bệnh VLĐTCM và bệnh khớp tự miễn từ năm 2013, tuy nhiên để tăng hiệu quả tác dụng của các thuốc sinh học nên dùng phối hợp thêm thuốc ức chế miễn dịch. Còn các nhóm thuốc sinh học

khác hầu hết ít hiệu quả điều trị ở bệnh nhân đồng thời cả BVR và bệnh viêm khớp. Một số nhóm thuốc sinh học khác đã và đang trong giai đoạn thử nghiệm nhưng sơ bộ rất ít tác dụng ở bệnh nhân bị cả BVR và bệnh viêm khớp [2].

5. Kết luận

Bệnh viêm ruột là bệnh lý mạn tính đường tiêu hóa, bao gồm bệnh Crohn và bệnh VLĐTCM, chẩn đoán cần phải dựa vào nhiều yếu tố, đặc biệt là nội soi và giải phẫu bệnh. Viêm khớp là biểu hiện ngoài ruột thường gặp ở BVR. Có mối liên quan trong cơ chế bệnh sinh của BVR và bệnh viêm khớp. Điều trị BVR thường cá nhân hóa nâng bậc hoặc hạ bậc tùy mức độ và tiên lượng. Thuốc sinh học là tiêu chuẩn vàng trong điều trị bệnh nhân bị đồng thời cả BVR và bệnh viêm khớp.

Tài liệu tham khảo

1. Xia B, Crusius J, Meuwissen S, Pe?a A (1998) *Inflammatory bowel disease: Definition, epidemiology, etiologic aspects, and immunogenetic studies*. World J Gastroenterol 4(5): 446–458.
2. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D et al (2019) *Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment*. World J Gastroenterol 25(18): 2162-2176.
3. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators (2020) *The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study* 5(1): 17-30
4. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsuura M, Matsuoka K, Kobayashi T, Saruta M, Hirai F, Hata K, Hiraoka S, Esaki M, Sugimoto K, Fuji T, Watanabe K, Nakamura S, Inoue N, Itoh T, Naganuma M, Hisamatsu T, Watanabe M, Miwa H, Enomoto N, Shimosegawa T, Koike K (2021) *Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020*. J Gastroenterol 56(6): 489-526.
5. Levine JS, Burakoff R (2011) *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease*. Gastroenterol Hepatol (N Y) 7(4): 235-241.
6. Agrawal M, Spencer EA, Colombel JF, Ungaro RC (2021) *Approach to the management of recently diagnosed inflammatory bowel disease patients: A user's guide for adult and pediatric gastroenterologists*. Gastroenterology 161(1): 47-65.
7. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP (1998) *Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: Their articular distribution and natural history*. Gut 42: 387-91.
8. Stolwijk C, Essers I, Van Tubergen A (2015), *Epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: A population-based cohort study*. Ann Rheum Dis 74: 1373-1378.
9. Peluso R, Manguso F, Vitiello M, Iervolino S, Di Minno MN (2015) *Management of arthropathy in inflammatory bowel diseases*. Ther Adv Chronic Dis 6(2): 65-77.
10. Orchard TR (2012) *Management of arthritis in patients with inflammatory bowel disease*. Gastroenterol Hepatol 8(5): 327-329.
11. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T (2019) *Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment*. World J Gastroenterol 25(18): 2162-2176.