

TOCILIZUMAB (ACTEMRA SC) TIÊM DƯỚI DA ĐIỀU TRỊ BỆNH STILL NGƯỜI LỚN: BÁO CÁO 2 CA LÂM SÀNG

Trịnh Thị Nga*, Nguyễn Mai Hồng**

TÓM TẮT

Bệnh Still khởi phát ở người lớn (AOSD) là một bệnh viêm hệ thống chưa rõ nguyên nhân. Bên cạnh sử dụng DMARDs cổ điển, điều trị chế phẩm sinh học đang là xu hướng để điều trị nhóm bệnh lý viêm hệ thống. Trong 10 năm gần đây, đã có nhiều báo cáo về sử dụng thuốc ức chế Interleukin 6 sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với DMARDs khác để điều trị bệnh Still người lớn. Chúng tôi báo cáo hai bệnh nhân AOSD điều trị tocilizumab có kết quả tốt. Hai ca bệnh này đều trẻ tuổi, thuộc hai kiểu hình bệnh khác nhau: kiểu hình diễn biến hệ thống đa vòng và kiểu hình khớp mạn tính. Cả 2 trường hợp đều có tiền sử khởi phát bệnh đã lâu và điều trị bằng Methotrexate có hoặc không có corticoid đáp ứng kém. Bệnh nhân đã được điều trị tocilizumab tiêm dưới da hàng tuần sau đó giảm liều khi triệu chứng lâm sàng ổn định. Hiệu quả của TCZ được đánh giá bằng các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân như sốt, phát ban trên da, đau khớp và các xét nghiệm như số lượng bạch cầu máu ngoại vi, nồng độ CRP, ferritin trong huyết thanh. Kết quả cho thấy bệnh nhân thuộc nhóm kiểu hình diễn biến hệ thống đa vòng có đáp ứng điều trị tốt hơn, giảm liều nhanh hơn, cắt được corticoid, giảm liều Methotrexate. Bệnh nhân thuộc nhóm diễn biến khớp mạn tính có mức độ hoạt động bệnh

cao hơn, đáp ứng điều trị chậm hơn. Cả hai trường hợp đều cho thấy tính an toàn trong điều trị TCZ.

Từ khóa: Bệnh Still người lớn, Tocilizumab, ức chế IL-6,

SUMMARY

TWO CASES REPORT ON ADULT-ONSET STILL'S DISEASE SUCCESSFULLY TREATED WITH SC TOCILIZUMAB (ACTEMRA SC)

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a rare autoimmune disease of unknown etiology with systemic inflammatory manifestations. Besides the use of classic DMARDs, biologic DMARDs are trending to treat systemic inflammatory diseases. For the last ten years, there have been many reports of IL-6 inhibitors used alone or in combination with other DMARDs for the treatment of AOSD. We report two successful AOSD patients on SC tocilizumab. Both cases are young, with two different phenotypes: the intermittent or polycyclic systemic phenotype and the chronic articular phenotype. They have a long history of fever, joint pain and have had poor response to methotrexate with or without corticosteroids. The patients received weekly SC tocilizumab, followed by a dose extension when clinical symptoms were stable. The effectiveness of TCZ was assessed by the patient's clinical symptoms (fever, skin rash, joint pain) and laboratory tests (WBC, CRP, ferritin). Results showed that patients with the intermittent or polycyclic systemic phenotype had better response to treatment, faster dose relaxation,

*Bệnh viện đa khoa Medlatec

**Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Trịnh Thị Nga

Email: ngangohmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 24.3.2021

Ngày duyệt bài: 26.3.2021

earlier discontinuation of corticoids, and faster reduction in methotrexate dose. Patients with the chronic articular phenotype have higher levels of disease activity and slower response to treatment. Both cases showed safety in the treatment of TCZ.

Keywords: Adult-onset still's disease (AOSD), tocilizumab, IL-6 inhibitors,

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Still người lớn (Adult-onset Still's disease - AOSD) là một bệnh thuộc nhóm bệnh lý viêm hệ thống hiếm gặp, nguyên nhân chưa rõ với biểu hiện lâm sàng kinh điển gồm sốt cao, ban cá hồi, đau khớp. Ban đầu AOSD được Bywaters mô tả là một thực thể lâm sàng khác biệt ở người lớn khá giống với bệnh được quan sát thấy ở trẻ em được gọi là viêm khớp tự phát thiếu niên toàn thể (sJIA) [1]. AOSD có tỷ lệ lưu hành ước tính là 1/100.000 người. Nó đã được mô tả trên toàn thế giới và có sự phân bố tuổi lưỡng cực với 2 đỉnh, đỉnh đầu tiên ảnh hưởng đến nhóm bệnh nhân 15-25 tuổi và đỉnh thứ hai ảnh hưởng đến nhóm bệnh nhân 36-46 tuổi [2]. Bệnh ảnh hưởng chủ yếu đến nữ giới so với nam giới.

Cơ chế bệnh sinh chính xác của AOSD vẫn chưa được nghiên cứu rõ. Một số yếu tố như di truyền, tác nhân truyền nhiễm (vi khuẩn và virus) và các yếu tố môi trường được cho là có vai trò gây bệnh. Tuy nhiên, không có bằng chứng mạnh mẽ nào cho thấy mối quan hệ nhân quả của những yếu tố trên với căn bệnh này. Cơ chế bệnh sinh của AOSD liên quan đến sự tương tác của nhiều cytokine được kích hoạt. Trong số các cytokine khác nhau, IL-1 β và IL-6 dường như có vai trò quan trọng hơn trong cơ chế

bệnh sinh của AOSD. Nó có liên quan đến sự kích hoạt bạch cầu trung tính và tăng khả năng xuyên mạch của tế bào này. Các nghiên cứu cho thấy cả bệnh Still người lớn và bệnh viêm khớp thiếu niên tự phát đều có đáp ứng tốt với Tocilizumab (thuốc ức chế IL-6) [3,4]. Trong bài viết này, chúng tôi báo cáo hai trường hợp mắc bệnh Still người lớn đã được điều trị với Tocilizumab tiêm dưới da có cải thiện lâm sàng tốt.

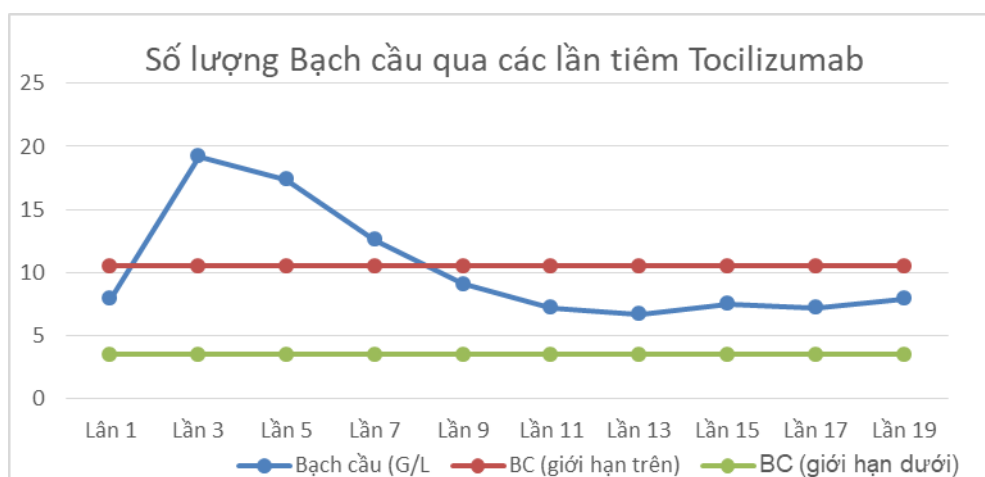
II. BÁO CÁO CA BỆNH

Trường hợp 1

Bệnh nhân nữ 32 tuổi, tiền sử khỏe mạnh. Tháng 1 năm 2017 BN có biểu hiện sốt cao thành cơn cao nhất 40.2°C, mỗi cơn kéo dài 2-3 giờ, sốt về chiều; nổi ban trong cơn sốt, ban hồng tập trung ở thân mình, cánh tay, đùi; đau khớp cổ tay và khớp gối hai bên kèm theo đau rát họng đôi khi đau bụng thượng vị. Bệnh nhân nhập viện Nhiệt Đới TW điều trị 3 tuần làm xét nghiệm máu thấy bạch cầu, Ferritin tăng cao. Sau khi loại trừ các nguyên nhân nhiễm trùng, bệnh máu, bệnh ác tính, bệnh nhân được chẩn đoán bệnh Still người lớn theo tiêu chuẩn Yamaguchi 1992 và chuyển khoa Cơ xương khớp - Bệnh viện Bạch Mai điều trị. Từ tháng 2/2017 đến tháng 5/2020, bệnh nhân điều trị Medrol 4-32mg/ngày và Methotrexate duy trì liều 10-12.5mg/tuần. Sau mỗi lần giảm liều hoặc dừng Medrol bệnh nhân tái phát triệu chứng đau khớp, sốt, nổi ban, mỗi đợt bệnh tiến triển kéo dài 2-3 tuần. Tháng 6 năm 2020 bệnh nhân được tiêm Tocilizumab dưới da (ACTEMRA® SC) liều 162mg/tuần tại Bệnh viện đa khoa Medlatec. Sau 12 liều tiêm hàng tuần, bệnh

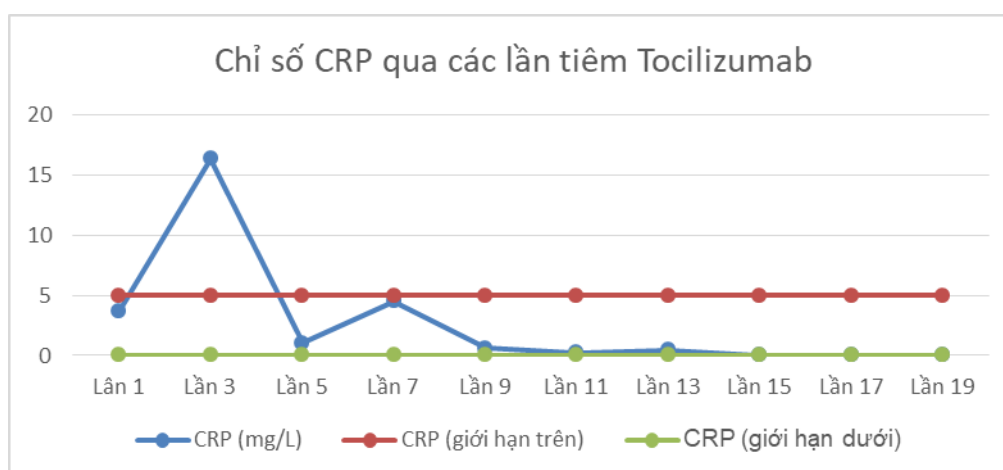
nhân được giãn liều 2 tuần/lần khi các triệu chứng lâm sàng ổn định. Bệnh nhân đã cắt được Medrol 2 tháng sau đó (tháng 11/2020) và giảm liều Methotrexate từ 12.5mg/tuần → 7.5mg/tuần. Đến tháng 2 năm 2021, bệnh

nhân duy trì Tocilizumab tiêm 3 tuần/lần. Hiện tại bệnh nhân không đau khớp, không sốt, không nổi ban. Các xét nghiệm bạch cầu, máu lắng, CRP, Ferritin trong giới hạn bình thường qua các lần truyền.



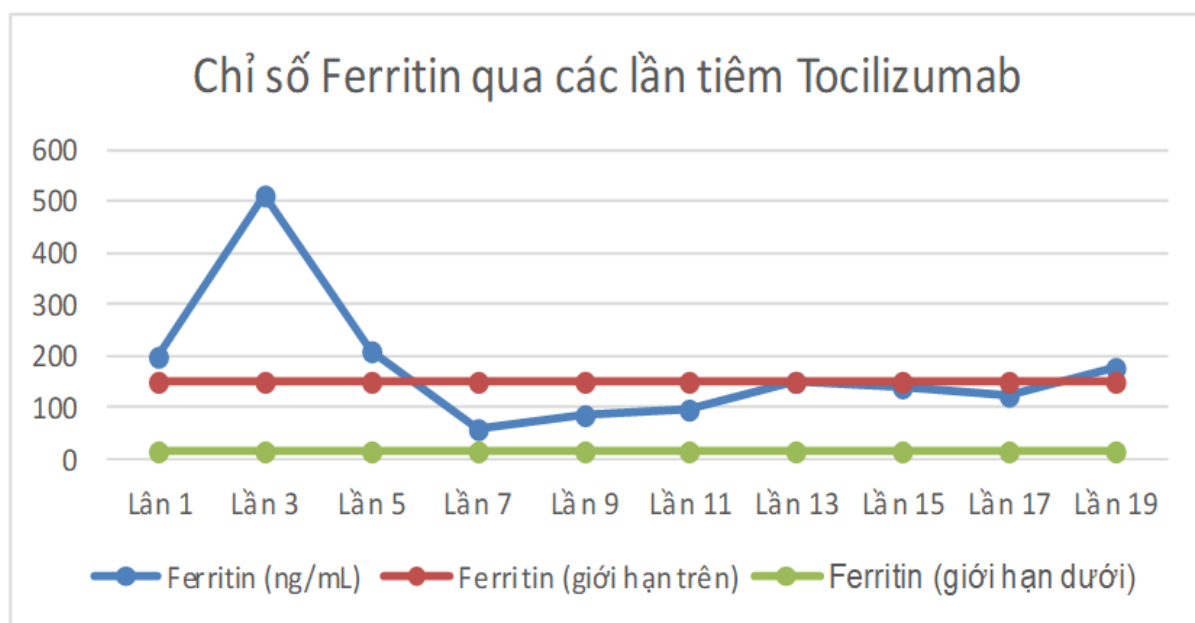
Biểu đồ 1: Số lượng bạch cầu máu qua các lần tiêm Actemra.

Nhận xét: Sau 7 lần tiêm, số lượng BC máu ngoại vi của BN duy trì ổn định trong ngưỡng bình thường ở các lần tiếp theo.



Biểu đồ 2: Chỉ số CRP qua các lần tiêm Tocilizumab.

Nhận xét: Chỉ số CRP ổn định từ tuần thứ 5 tiêm tocilizumab và duy trì ổn định trong ngưỡng bình thường ở các lần sau đó.



Biểu đồ 3: Thay đổi Ferritin qua các lần tiêm tocilizumab.

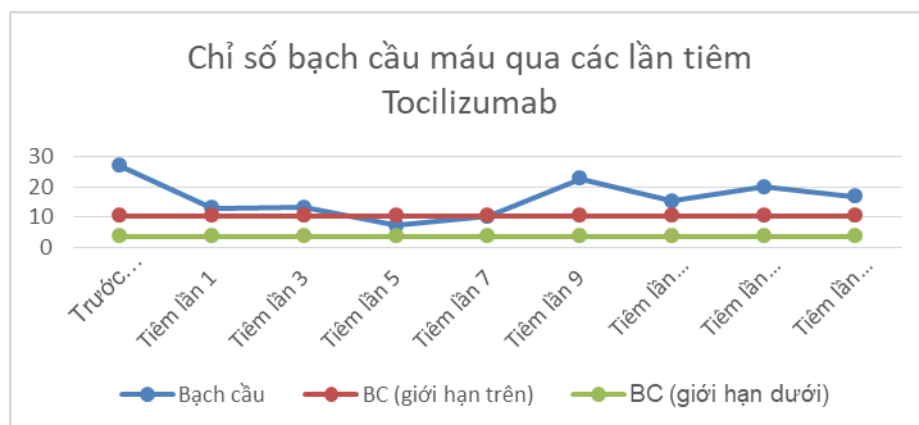
Nhận xét: Sau 6 lần tiêm, chỉ số Ferritin về ngưỡng bình thường và duy trì ổn định.

TRƯỜNG HỢP 2

Bệnh nhân nam 29 tuổi, tiền sử khỏe mạnh. Bệnh khởi phát năm 2016, bệnh nhân có biểu hiện sốt cao từng đợt, mỗi đợt 7-10 ngày, sốt về đêm và sáng, mỗi cơn kéo dài 2-3 tiếng, kèm theo đau khớp gối phải, khớp cổ tay hai bên, đau rát họng, không nổi ban. Bệnh nhân đã khám và điều trị tại nhiều nơi với chẩn đoán “Viêm màng hoạt dịch khớp cổ tay hai bên theo dõi bệnh lý cột sống huyết thanh âm tính”, “Viêm khớp dạng thấp huyết thanh âm tính” điều trị Methotrexate 10-15mg/tuần, Methyprednisolon, bệnh nhân không cải thiện, còn nhiều đợt sốt cao và đau khớp.

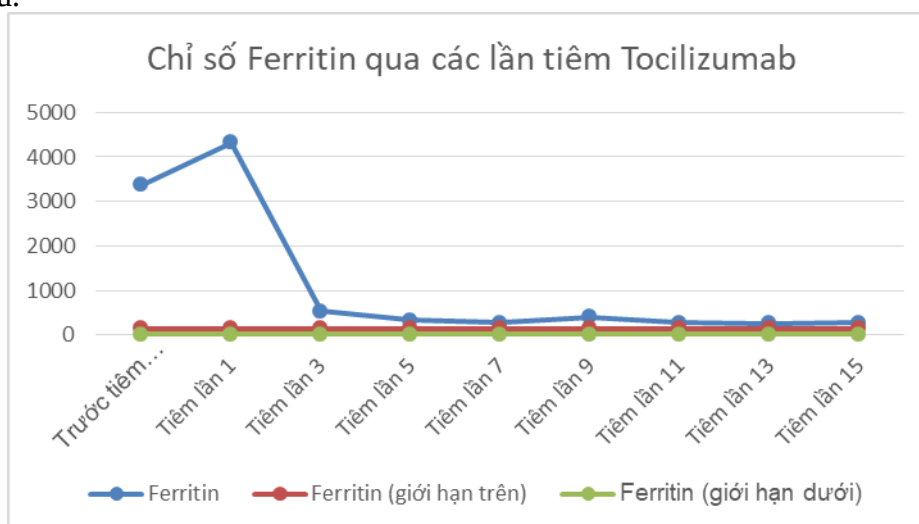
Tháng 7 năm 2019, bệnh nhân vào bệnh viện Việt Tiệp- Hải Phòng với biểu hiện sốt cao từng cơn và đau nhiều khớp, khớp cổ tay

hai bên sưng nóng đỏ, dính khớp một phần, không nổi ban, xét nghiệm bạch cầu máu ngoại vi tăng (26G/L), Ferritin tăng cao (>4000ng/mL). Bệnh nhân đã được làm các xét nghiệm loại trừ bệnh máu, bệnh ác tính, bệnh nhiễm trùng, hội chẩn chuyên gia và được chẩn đoán bệnh Still người lớn theo tiêu chuẩn Yamaguchi 1992. Bệnh nhân được điều trị Tocilizumab 162mg tiêm dưới da hàng tuần và theo dõi và điều trị tại bệnh viện đa khoa Medlatec. Hiện tại bệnh nhân hết sốt hoàn toàn, còn đau nhẹ khớp cổ tay hai bên, xét nghiệm bạch cầu và Ferritin ổn định. Hiện tại bệnh nhân đã được giãn liều Tocilizumab 162mg 2 tuần/mũi, Methotrexate 12.5mg/tuần.



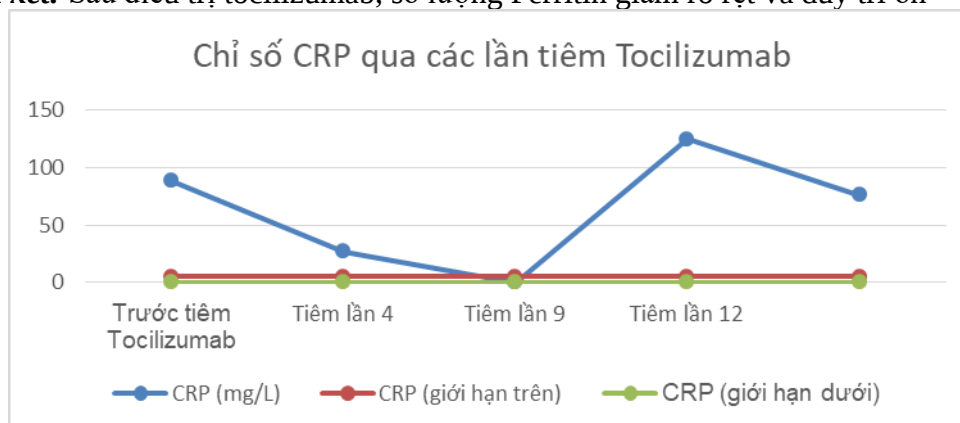
Biểu đồ 4: Thay đổi số lượng bạch cầu máu ngoại vi.

Nhận xét: Có sự giảm BC máu sau điều trị tocilizumab tiêm dưới da, tuy nhiên số liệu dao động nhiều.



Biểu đồ 5: Thay đổi Ferritin khi điều trị Tocilizumab.

Nhận xét: Sau điều trị tocilizumab, số lượng Ferritin giảm rõ rệt và duy trì ổn



Biểu đồ 6: Chỉ số CRP qua các lần tiêm TCZ.

Nhận xét: Chỉ số CRP có xu hướng giảm dần qua các lần tiêm TCZ

Cả hai trường hợp nêu trên, chúng tôi không gặp tác dụng phụ nào đáng kể trong thời gian điều trị thuốc. Bệnh nhân không có phản ứng tại chỗ tiêm, huyết áp ổn định, không phù, không có biểu hiện dị ứng, các xét nghiệm về men gan, chức năng thận trong giới hạn bình thường. Xét nghiệm sàng lọc lao, viêm gan B-C âm tính trước và giữa các lần điều trị.

IV. BÀN LUẬN

Bệnh Still khởi phát ở người lớn là bệnh lý đã được mô tả từ lâu. Bệnh thường biểu hiện lâm sàng với bộ ba triệu chứng bao gồm sốt cao, phát ban đặc trưng và viêm khớp/đau khớp. Sốt thường trên 39°C, thoáng qua, kéo dài dưới 4 giờ, thường sốt về chiều và tối. Sốt cũng có thể báo trước sự khởi đầu của các biểu hiện khác như viêm thanh mạc, đau họng, đau cơ và đau khớp. Tỷ lệ sốt trong năm nghiên cứu hồi cứu lớn nhất là 95,7%. Phát ban điển hình là phát ban dạng dát sẩn, màu hồng cá hồi, chủ yếu được tìm thấy ở thân mình và đầu gần các chi với tỷ lệ gặp 51% đến 87%. Đau khớp được tìm thấy ở phần lớn bệnh nhân chiếm 64-100%. Các khớp thường gặp là khớp gối, cổ tay, cổ chân [5]. Trong hai case lâm sàng chúng tôi mô tả, trường hợp 1 bệnh nhân có đầy đủ 3 triệu chứng điển hình: sốt, ban cá hồi, đau khớp, bệnh nhân đã được chẩn đoán bệnh Still người lớn ngay từ lần vào viện đầu tiên. Trong khi đó, ở trường hợp thứ 2 bệnh nhân có biểu hiện sốt và đau khớp nhưng không nổi ban (một triệu chứng đặc hiệu giúp phân biệt phân biệt bệnh Still với các bệnh lý viêm hệ thống khác). Vì vậy, quá trình chẩn đoán bệnh của bệnh nhân này chậm trễ hơn

nhiều. Trong 3 năm (từ năm 2016 đến năm 2019), bệnh nhân đã đến nhiều trung tâm Cơ xương khớp lớn ở miền Bắc Việt Nam với nhiều chẩn đoán khác nhau. Sự chậm trễ chẩn đoán này một phần do các triệu chứng của bệnh nhân không điển hình, một phần do BN khám tại nhiều nơi khác nhau, điều trị theo nhiều bác sĩ (một đặc trưng thường gặp ở bệnh nhân Việt Nam).

Dựa vào diễn biến lâm sàng, người ta chia diễn biến bệnh Still người lớn thành 3 nhóm. Nhóm 1: bệnh diễn biến kiểu hệ thống không liên tục hay đa vòng, có sự thuyên giảm hoàn toàn giữa các đợt bùng phát và xu hướng nhẹ hơn những đợt đầu. Nhóm 2: tổn thương khớp mạn tính, triệu chứng sưng đau khớp nổi bật và có thể dẫn đến phá hủy khớp. Nhóm 3: bệnh tự giới hạn, bệnh nhân khởi phát các triệu chứng toàn thân và hầu hết thuyên giảm trong vòng 1 năm kể từ đợt bệnh đầu tiên và duy nhất. Các nhóm này gặp với tỷ lệ tương đương. Trong đó, bệnh nhân có kiểu hình nhóm 2 kém đáp ứng nhất với thuốc DMARDs cũng như corticoid và tiên lượng xấu hơn cả [6]. Có thể thấy, trường hợp 1 thuộc kiểu hình 1 còn trường hợp 2 thuộc kiểu hình 2. Bên cạnh việc chẩn đoán và điều trị muộn, kiểu hình bệnh cũng góp phần lý giải tại sao trường hợp 2 đáp ứng điều trị kém hơn. Trường hợp đầu bệnh nhân ổn định bệnh và chưa xuất hiện di chứng trên khớp trong khi trường hợp 2 bệnh nhân đã có cứng khớp cổ tay hai bên. Điều đó cho thấy điều trị sớm bệnh Still người lớn sẽ hạn chế đáng kể các di chứng, biến chứng cho bệnh nhân.

Trong sinh lý bệnh của bệnh Still người lớn, các cytokine gây viêm chiếm vai trò trung tâm, trong đó có IL-6. Tuy chưa được đưa vào các Guideline chính thức điều trị bệnh Still người lớn, song thuốc ức chế IL-6 ngày càng có vai trò rõ rệt và cho nhiều kết quả tốt qua các nghiên cứu trên thế giới [3,4]. Tocilizumab là kháng thể đơn dòng tái tổ hợp kháng thụ thể IL-6 ở người, thuộc nhóm IgG1. Thuốc có tác dụng ức chế cả thụ thể màng và thụ thể hòa tan của IL-6. Một nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm năm 2014 của Francisco Ortiz và cộng sự trên 34 bệnh nhân bệnh Still người lớn điều trị TCZ. Thời gian khởi phát bệnh trung bình trước điều trị TCZ là 4.2 năm. Kết quả cho thấy, sau 1 năm điều trị bằng TCZ, tỷ lệ đau khớp đã giảm từ 97,1% lúc ban đầu xuống 32,4%, biểu hiện ngoài da và sốt giảm từ 58,8% xuống 5,9%. Giảm đáng kể các chỉ số viêm bao gồm CRP và tốc độ máu lắng, nồng độ ferritin huyết thanh. Liều trung bình của prednisone giảm từ 13,8 mg/ngày xuống 2,5 mg/ngày sau 12 tháng [8].

Ở hai trường hợp mà chúng tôi đưa ra có nhiều điểm tương đồng với nghiên cứu trên, bệnh nhân đã được điều trị trước đó bằng Methotrexate và corticoid trong 4 năm, riêng trường hợp 2 đã điều trị kháng TNF- α đều không cải thiện nhiều các triệu chứng lâm sàng. Bệnh nhân vẫn còn nhiều đợt sốt, đau khớp và không cắt được corticoid (trường hợp 1). Sau khi chuyển sang Tocilizumab, trường hợp 1 đã đạt ACR20 từ lần tiêm đầu tiên, ACR50 sau 4 lần tiêm (1 tháng), cắt được corticoid sau 5 tháng điều trị, giảm liều Methotrexate từ 12.5mg còn 7.5mg/tuần.

Trong thời gian điều trị Tocilizumab, trường hợp 1 không xuất hiện đợt tiến triển nào của bệnh, xét nghiệm bạch cầu, CRP, Ferritin về ngưỡng bình thường. Ở trường hợp 2, sau khi Tocilizumab tiêm dưới da, bệnh nhân này đạt ACR20 sau 3 lần tiêm, đạt ACR50 sau 8 lần tiêm. Tuy nhiên, bệnh nhân chưa giảm được liều MTX, các xét nghiệm bạch cầu và CRP dao động nhiều. Để lý giải trường hợp này, chúng tôi cho rằng TCZ đường tĩnh mạch có hiệu quả ức chế IL-6 trong thời gian đầu sau truyền khi các thụ thể bị ức chế hoàn toàn. Khi số lượng kháng thể giảm, sự ức chế thụ thể không hoàn toàn dẫn đến tình trạng tăng phản ứng viêm thông qua các IL-6 không được ức chế, vì vậy bệnh nhân xuất hiện triệu chứng viêm khớp và sốt trở lại. Thật vậy, thời gian bán thải của Tocilizumab xấp xỉ thời gian bán thải của IgG1 $241,8 \pm 71,4$ giờ và phụ thuộc liều lượng thuốc [7]. Điều trị TCZ tiêm hàng tuần đã khắc phục được nhược điểm này. Bên cạnh đó, bệnh nhân 2 thuộc nhóm kiểu hình tổn thương khớp mạn tính, mức độ hoạt động mạnh trong khi IL-6 không phải là cytokine viêm duy nhất trong bệnh Still người lớn, khi sử dụng TCZ chỉ ức chế một phần bệnh mà không phải toàn bộ. Vì vậy, cải thiện lâm sàng và xét nghiệm của bệnh nhân này chậm hơn.

V. KẾT LUẬN

Điều trị TCZ tiêm dưới da có ưu điểm thuận tiện, an toàn, dễ chỉnh liều, cải thiện lâm sàng và xét nghiệm nhanh chóng và duy trì bệnh ổn định ở bệnh nhân mắc bệnh Still người lớn. Tuy nhiên, các biểu hiện khớp

đường như khó điều trị hơn so với các biểu hiện toàn thân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bywaters EG.** Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis.* 1971;30(2):121–133
2. **Kurasawa M, Kotani K, Kurasawa G, Shida K, Yamada S, Tago T.** Adult-onset Still's disease in a patient over 80 years old successfully treated with low-dose methotrexate therapy. *Age Ageing* 2007. Jan;36(1):104-106
3. **Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al .**Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan. *Ann Rheum Dis* 2013;72:627–8
4. **Yuko K, Hideto K, et al.** Tocilizumab in patients with adult-onset still's disease refractory to glucocorticoid treatment: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 77(12):annrheumdis-2018-213920
5. **Wouters J M, van de Putte L B.** Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med* 1986;61:1055–1065
6. **Pouchot J, Sampalis J S, Beaudet F, Carette S, Decary F, Salusinsky-Sternbach M.** et al Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:118–136
7. **Norihiro N et al.** Tocilizumab. *Rheumatoid Arthritis* 2009, Pages 367-371.
8. **Ortiz-Sanjuán F et al.** Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Jun;66(6):1659-65