

TIẾP CẬN ĐA CHIỀU CHẨN ĐOÁN U NGUYÊN BÀO THẦN KINH TỪ MỘT TRƯỜNG HỢP ĐAU KHỚP TÁI DIỄN Ở TRẺ NHỎ

Trần Thị Trang Anh^{1,2,✉}, Đỗ Quang Huy¹
Hoàng Thị Nhung² Nguyễn Thành Nam²

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

U nguyên bào thần kinh (UNBTK) là một trong những loại u đặc phổ biến nhất ở trẻ dưới 5 tuổi, nhưng thường bị chẩn đoán muộn do biểu hiện không đặc hiệu. Chúng tôi báo cáo trường hợp trẻ nam 35 tháng tuổi khởi phát với sốt và đau cổ chân tái diễn trong 4 tháng, ban đầu được điều trị theo hướng viêm khớp do căn nguyên thường gặp. Tiếp cận dựa trên theo dõi sát diễn tiến lâm sàng và cận lâm sàng, nhờ vậy phát hiện một số bất thường huyết học thoáng qua kết hợp với triệu chứng kéo dài không đáp ứng điều trị đã gợi ý khả năng bệnh lý ác tính. Tùy đồ, hóa mô miễn dịch và chẩn đoán hình ảnh xác định u nguyên bào thần kinh giai đoạn di căn tủy xương. Trường hợp này cho thấy giá trị của việc duy trì nghi ngờ lâm sàng hợp lý và tiếp cận đa chiều trong đánh giá các biểu hiện đau khớp không điển hình ở trẻ nhỏ. Theo dõi sát và mở rộng chẩn đoán đúng thời điểm giúp phát hiện sớm các bệnh lý ác tính và cải thiện tiên lượng cho người bệnh.

Từ khóa: U nguyên bào thần kinh, đau cơ xương khớp ở trẻ em, đau khớp tái diễn, sốt tái diễn, dấu hiệu cảnh báo bệnh lý ác tính.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đau khớp là một trong những lý do vào viện phổ biến ở trẻ em, chiếm tới khoảng 15% số lượt khám ngoại trú chuyên khoa nhi.^{1,2} Phần lớn trường hợp có căn nguyên lành tính như đau tăng trưởng, viêm khớp do virus hoặc viêm khớp phản ứng sau nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, trong một số ít trường hợp, đau khớp có thể là biểu hiện sớm của các bệnh lý nghiêm trọng, trong đó bao gồm các bệnh ác tính có xâm lấn tủy xương như bệnh bạch cầu cấp hoặc u nguyên bào thần kinh (UNBTK, neuroblastoma), cũng như các bệnh ác tính nguyên phát của xương như sarcoma xương và các rối loạn tăng sinh khác như bệnh mô bào Langerhans (LCH). Theo các nghiên cứu về biểu hiện cơ xương

khớp của ung thư nhi khoa, khoảng 48% đến 61% bệnh nhân ung thư nhi có biểu hiện đau cơ xương trong quá trình bệnh, trong đó 19 - 22% trường hợp UNBTK khởi phát với triệu chứng cơ xương khớp.³⁻⁵

U nguyên bào thần kinh là một u phôi thai có nguồn gốc từ hệ thần kinh giao cảm, thường khởi phát tại tuyến thượng thận hoặc các hạch thần kinh cạnh cột sống, có thể phát triển tại vùng cổ, ngực, bụng và khung chậu.⁶ U nguyên bào thần kinh nằm trong nhóm các u có nguồn gốc thần kinh (neuroblastic tumors), bao gồm: u nguyên bào thần kinh ác tính (neuroblastoma), u nguyên bào hạch thần kinh (ganglioneuroblastoma), và u hạch thần kinh (ganglioneuroma).⁷

U nguyên bào thần kinh tuy được xếp vào nhóm bệnh hiếm nhưng vẫn nằm trong nhóm ba ung thư trẻ em phổ biến nhất, với biểu hiện lâm sàng rất đa dạng và không đặc hiệu, từ

Tác giả liên hệ: Trần Thị Trang Anh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranganh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 15/10/2025

Ngày được chấp nhận: 11/01/2026

khối u ổ bụng không triệu chứng đến di căn tủy xương với biểu hiện toàn thân như sốt kéo dài, đau chi, đi khập khiễng, thiếu máu hoặc triệu chứng giống viêm khớp tái diễn. Trong thực hành, tỷ lệ phát hiện khối u tiềm ẩn ở trẻ có triệu chứng cơ xương rất thấp (< 1%), dẫn đến chẩn đoán thường bị trì hoãn, đặc biệt tại tuyến đầu, nơi bệnh dễ bị nhầm với viêm khớp nhiễm khuẩn hoặc các bệnh lành tính.⁸ Khoảng 19 - 22% u nguyên bào thần kinh khởi phát bằng triệu chứng cơ xương khớp và 30 - 40% trẻ được chẩn đoán khi đã có di căn xương, tủy xương, làm giảm mạnh tỷ lệ sống 5 năm (40 - 50% so với > 90% nếu phát hiện sớm và ở các nước phát triển).⁹⁻¹¹ Khi bệnh tiến triển, trẻ phải điều trị tích cực hơn (hóa trị liều cao, xạ trị toàn thân), làm tăng độc tính và nguy cơ biến chứng lâu dài.

Do vậy, việc duy trì nghi ngờ lâm sàng hợp lý, đặc biệt trong các trường hợp đau khớp không điển hình ở trẻ em, là yếu tố then chốt nhằm không bỏ sót các bệnh lý ác tính tiềm ẩn. Trong bối cảnh đó, chúng tôi trình bày một trường hợp u nguyên bào thần kinh có di căn tủy xương ở trẻ nam 35 tháng tuổi, với biểu hiện khởi đầu không đặc hiệu là sốt và đau khớp cổ chân tái diễn nhiều đợt trong vòng 4 tháng. Bệnh nhi nhiều lần được tiếp cận và điều trị theo hướng viêm khớp, nhưng triệu chứng vẫn tái diễn sau điều trị. Trong lần nhập viện này, nhờ tiếp cận lâm sàng hệ thống và không bỏ sót các dấu hiệu bất thường nhỏ như thiếu máu kéo dài hay rối loạn huyết học nhẹ, hướng chẩn đoán bệnh lý ác tính đã được đặt ra từ sớm, qua đó giúp định hướng chẩn đoán đúng và thiết lập chẩn đoán xác định. Trường hợp này góp phần nhấn mạnh tầm quan trọng của tư duy chẩn đoán mở, tiếp cận đa chiều và theo dõi sát diễn tiến lâm sàng trong thực hành nhi khoa - đặc biệt tại tuyến đầu - nhằm phát hiện sớm các biểu hiện không điển hình của bệnh lý ác tính, như đau khớp tái diễn ở trẻ em.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Bệnh nhi nam, 35 tháng tuổi, nhập viện tại Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Bạch Mai do sốt cao kèm đau cổ chân hai bên kéo dài 4 ngày. Trong khoảng 4 tháng trước nhập viện, trẻ nhiều lần xuất hiện sốt tái diễn kèm đau cổ chân mức độ nhẹ đến vừa. Trẻ đã được khám và điều trị ngoại trú tại nhiều cơ sở y tế, bao gồm cả các bệnh viện chuyên khoa cơ xương khớp và chấn thương chỉnh hình, với chẩn đoán chủ yếu theo hướng viêm khớp phản ứng hoặc viêm khớp nhiễm khuẩn. Các đợt bệnh được ghi nhận có cải thiện triệu chứng sau dùng kháng sinh, tuy nhiên chỉ thuyên giảm tạm thời và tái phát sau vài tuần với biểu hiện tương tự. Không ghi nhận tiền sử chấn thương, sụt cân, nổi hạch, gan lách to hoặc các dấu hiệu toàn thân đặc hiệu trong các đợt bệnh trước. Tiền sử gia đình không có ghi nhận bệnh lý ác tính, tự miễn, bệnh lý cơ xương khớp hoặc các biểu hiện tương tự.

Tại thời điểm nhập viện, trẻ sốt $\geq 39^{\circ}\text{C}$, mệt mỏi, ăn uống kém, đau cổ chân hai bên tăng rõ, ảnh hưởng đến vận động. Khám lâm sàng ghi nhận da niêm nhạt nhợt, dấu hiệu sinh tồn ổn định, không sưng nóng đỏ khớp, không phát hiện gan lách to, hạch ngoại vi hay dấu hiệu nhiễm trùng khu trú. Khám hệ cơ xương khớp cho thấy trẻ đau cổ chân hai bên khi đi lại, không có dấu hiệu viêm khớp đặc trưng; biên độ vận động khớp còn tốt nhưng bị hạn chế do đau.

Xét nghiệm ban đầu ghi nhận thiếu máu nhược sắc (Hb: 71 g/L, MCV: 74,9fL, MCH: 23,8pg, RDW: 21,3%), Số lượng bạch cầu (BC) 8,1 G/L, bạch cầu trung tính (BCTT) tuyệt đối 4,1 G/L (49,7%), lympho 1,7 G/L (39,3%), tiểu cầu 207 G/L. Phản ứng viêm tăng rõ rệt với CRP 91,6 mg/L và tốc độ máu lắng (ESR) 116mm giờ đầu, 124 mm giờ thứ hai. Các chỉ số creatine kinase (CK), chức năng thận (ure, creatinine) và điện giải đồ trong giới hạn

bình thường. Yếu tố dạng thấp (RF) âm tính. Xét nghiệm miễn dịch phát hiện anti-nuclear antibody (ANA) và anti-dsDNA dương tính nhẹ. Các xét nghiệm này được chỉ định nhằm tầm soát các bệnh lý tự miễn tiềm ẩn có thể biểu hiện bằng đau khớp kéo dài không đặc hiệu ở trẻ nhỏ, như lupus ban đỏ hệ thống (SLE) hoặc viêm khớp tự phát thiếu niên (JIA). Siêu âm khớp cổ chân hai bên ghi nhận lượng dịch ít, dày bao hoạt dịch, không có dấu hiệu viêm cấp rầm rộ.

Đồng thời, trẻ được làm các xét nghiệm nhằm loại trừ các nguyên nhân nhiễm trùng thường gặp ở trẻ em có thể gây sốt kéo dài hoặc đau khớp tái diễn không đặc hiệu. Các xét nghiệm bao gồm: cấy máu, xét nghiệm nước tiểu, siêu âm ổ bụng, siêu âm tim và X-quang ngực nhằm phát hiện các ổ nhiễm trùng sâu khó nhận biết. Ngoài ra, trẻ được định lượng kháng thể kháng Streptolysin O (ASO) và xét nghiệm lao để sàng lọc các căn nguyên nhiễm trùng đặc hiệu. Tất cả các kết quả đều âm tính. Các nguyên nhân chuyển hóa thường gặp gây đau khớp như còi xương cũng được loại trừ, với các chỉ số canxi, phospho, alkaline phosphatase và vitamin D trong giới hạn bình thường.

Do biểu hiện lâm sàng và kết quả cận lâm sàng ban đầu chưa đủ đặc hiệu để xác định nguyên nhân, định hướng chẩn đoán tập trung vào hai nhóm bệnh lý chính: viêm khớp nhiễm khuẩn và bệnh lý tự miễn hệ thống chưa loại trừ. Trẻ được điều trị kháng sinh kinh nghiệm bằng Cloxacillin và Ceftriaxone đường tĩnh mạch; đồng thời được truyền khối hồng cầu trong bối cảnh thiếu máu cận kề mức nặng và có xu hướng tiếp tục giảm, kèm theo mệt mỏi, sốt cao kéo dài và nhu cầu oxy tăng. Việc truyền khối hồng cầu được chỉ định nhằm bảo đảm ổn định lâm sàng trong khi chưa loại trừ nguy cơ nhiễm khuẩn nặng hoặc bệnh lý ác tính có thể diễn tiến phức tạp, phục vụ cho quá trình tiếp

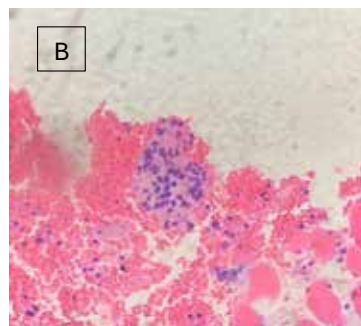
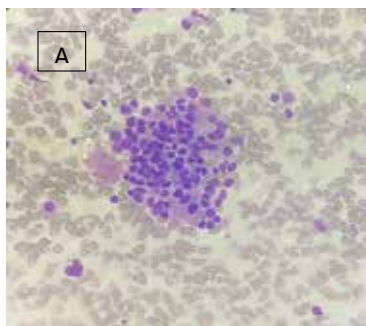
cận chẩn đoán và điều trị tiếp theo. Sau 48 giờ điều trị, bệnh nhi cắt sốt, cải thiện vận động rõ rệt; tuy nhiên, theo dõi huyết học ghi nhận nồng độ hemoglobin chỉ tăng nhẹ (94 g/L) rồi giảm trở lại. Không có dấu hiệu mất máu lâm sàng, test Coombs âm tính, điện di huyết sắc tố bình thường. Sắt huyết thanh ban đầu giảm rõ (3,1 $\mu\text{mol/L}$) nhưng nhanh chóng phục hồi, trong khi ferritin huyết thanh trong giới hạn bình thường (340,2 ng/mL). Các kết quả này giúp loại trừ nguyên nhân thiếu máu do thiếu sắt, tan máu hoặc bệnh lý huyết sắc tố. Xét nghiệm miễn dịch lặp lại cho thấy anti-dsDNA âm tính, ANA không đặc hiệu, bổ thể C3 và C4 trong giới hạn. Không ghi nhận tổn thương đa cơ quan; protein niệu thoáng qua. Tổng hợp các dữ kiện lâm sàng và xét nghiệm, trẻ không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán SLE hoặc JIA. Mặc dù chỉ số CRP giảm rõ rệt từ 91,6 mg/L xuống 9,5 mg/L, ESR vẫn tăng cao kéo dài (55mm giờ đầu, 94mm giờ thứ hai), cho thấy tình trạng viêm kéo dài chưa rõ căn nguyên. Đáng chú ý, ghi nhận thoáng qua sự giảm tỷ lệ bạch cầu trung tính dưới ngưỡng bình thường theo lứa tuổi (24,6%, tuyệt đối 2,0 G/L), trong khi tổng bạch cầu và tiểu cầu vẫn ổn định. Sự giảm không tương xứng của dòng hồng cầu và bạch cầu hạt trung tính, kết hợp với diễn tiến huyết học không phù hợp với cải thiện lâm sàng, làm tăng nghi ngờ tổn thương tủy xương tiềm ẩn và đặt ra chỉ định mở rộng tiếp cận chẩn đoán.

Trên nền nghi ngờ này, vào ngày thứ 10 điều trị, trẻ xuất hiện sốt trở lại (38 - 38,5°C) kèm đau khớp gối và cổ chân không khu trú, không có dấu hiệu viêm khớp đặc hiệu. Diễn tiến lâm sàng không điển hình và bất thường huyết học kéo dài dẫn đến chỉ định làm tủy đồ và phân tích mô học.

Kết quả tủy đồ cho thấy tủy xương rất nghèo tế bào, giảm sinh ba dòng (hồng cầu, bạch cầu hạt và mẫu tiểu cầu), nhiều tế bào

thoái hóa. Tế bào lympho chiếm ưu thế, bao gồm lympho nhỏ, một số nhân có khía và một tỷ lệ nhỏ lympho lớn. Tỷ lệ tế bào non tăng, gợi ý hình ảnh tủy hoại tử. Phân tích miễn dịch tế bào bằng kỹ thuật flow cytometry sử dụng 26 marker CD ghi nhận quần thể lympho chiếm 47,8%, với ưu thế dòng T (71%), chưa loại trừ u lympho tế bào T ngoại biên không đặc hiệu. Dịch hút tủy xương được tạo khối (cell block), cho thấy hình ảnh các cụm tế bào u nhỏ, tròn,

nhân sẫm, bào tương ít, sắp xếp thành cấu trúc giả hoa hồng trên nền mô đệm dạng sợi. Hóa mô miễn dịch cho kết quả dương tính với các marker thần kinh đặc hiệu gồm synaptophysin, chromogranin A, CD56 và CD99 (yếu); âm tính với CK, GFAP, WT1, TdT, CD34 và myogenin. Hình thái mô học và biểu hiện hóa mô miễn dịch phù hợp với chẩn đoán: **u nguyên bào thần kinh (neuroblastoma) xâm lấn tủy xương**.



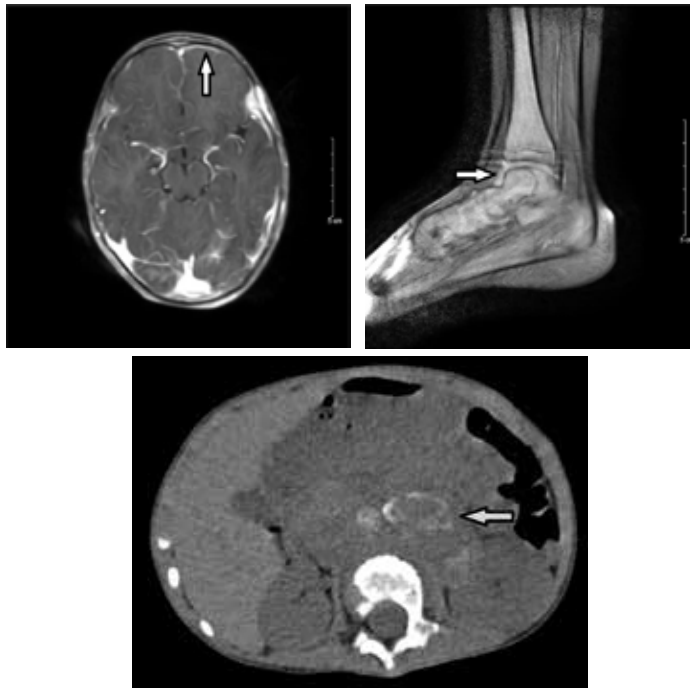
Hình 1. Hình ảnh giải phẫu bệnh hướng tới chẩn đoán u nguyên bào thần kinh xâm lấn tủy

A. Tủy đồ cho thấy các tế bào u nhỏ, tròn, nhân sẫm, tỷ lệ nhân/bào tương cao, sắp xếp thành cụm, có xu hướng tạo cấu trúc giả hoa hồng trên nền chất đệm dạng sợi thần kinh. B. Hình ảnh cell-block từ dịch tủy xương ghi nhận các tế bào u nhỏ, tròn, xanh, sắp xếp tạo cấu trúc giả hoa hồng. (Nhuộm May-Grünwald-Giemsa (A) và H&E (B), ×400)

Sau khi mô bệnh học và hóa mô miễn dịch hướng đến chẩn đoán u nguyên bào thần kinh xâm lấn tủy xương, các xét nghiệm bổ sung được thực hiện nhằm đánh giá mức độ lan rộng, xác định vị trí khối nguyên phát và các tổn thương thứ phát. Các chỉ số sinh hóa cho thấy dấu hiệu hội chứng ly giải khối u, với acid uric tăng (414 $\mu\text{mol/L}$), LDH tăng cao (982 U/L) và phosphat máu tăng (1,48 mmol/L), hỗ trợ thêm cho chẩn đoán bệnh lý ác tính có hoạt động chuyển hóa mạnh.

Chụp CLVT ổ bụng ghi nhận khối tổ chức sau phúc mạc có vôi hóa, nằm trước cột sống

từ D11-L2, lan đến hố thượng thận trái, kích thước 66×104×64mm. Đồng thời, phát hiện thêm khối mô mềm cạnh cột sống hai bên mức D8-D9 - hình ảnh điển hình của u nguyên bào thần kinh vùng bụng lan rộng (Hình 2). Đáng chú ý, MRI khớp cổ chân được chỉ định lại tại thời điểm này mới ghi nhận tổn thương lan tỏa xương cổ bàn chân, đầu dưới xương chày và xương mác - phù hợp với tổn thương thứ phát hệ xương. Cùng thời điểm, MRI sọ não phát hiện hình ảnh ngấm thuốc mạnh tại xương dốc nền và màng não vùng trán hai bên, không loại trừ tổn thương u thứ phát.



Hình 2. Các hình ảnh tổn thương nghi do khối u xâm lấn

A. MRI sọ não hình ảnh ngấm thuốc mạnh tại màng não vùng trán hai bên nghi do tổn thương u thứ phát. B. MRI khớp cổ chân ghi nhận dịch khớp cổ chân và tổn thương lan tỏa xương cổ bàn chân, đầu dưới xương chày và xương mác. C. Phim chụp CLVT ổ bụng cho thấy hình ảnh khối u tại khoang sau phúc mạc và hố thượng thận trái (mũi tên trắng)

Trên cơ sở lâm sàng, mô học và các xét nghiệm hỗ trợ, bệnh cảnh rất phù hợp với chẩn đoán u nguyên bào thần kinh có xâm lấn tủy xương, tổn thương lan tỏa hệ xương và nghi ngờ di căn thần kinh trung ương. Trẻ được chuyển đến chuyên khoa ung bướu nhi để tiếp tục sinh thiết khối nguyên phát và đánh giá toàn diện theo hệ thống phân giai đoạn INRG (International Neuroblastoma Risk Group) nhằm xác định chính xác giai đoạn bệnh và thiết lập kế hoạch điều trị phù hợp.

III. BÀN LUẬN

Tiếp cận chẩn đoán đau khớp kèm sốt ở trẻ em là một thách thức lâm sàng do phổ nguyên nhân rất rộng, từ bệnh lý lành tính đến các bệnh lý ác tính tiên lượng nặng. Tiếp cận chẩn đoán cần dựa trên phân nhóm căn nguyên, số lượng khớp tổn thương, đặc điểm khởi phát, lứa tuổi và sự hiện diện của các dấu hiệu “cờ đỏ” gợi ý bệnh nặng. Các mô hình như **ATHRITIS**, các nhóm căn nguyên đau cơ xương khớp thường gặp ở trẻ em (Bảng 1), hoặc phân loại theo số lượng khớp tổn thương cũng giúp định hướng nguyên nhân sốt kèm đau khớp hiệu quả hơn (Bảng 2).

Bảng 1. Định hướng tiếp cận chẩn đoán đau khớp theo nhóm căn nguyên thường gặp ở trẻ em¹²

Nhóm bệnh lý căn nguyên đau khớp	Một số chẩn đoán
A Avascular necrosis and epiphyseal disorders (Hoại tử vô mạch và các rối loạn sụn tiếp hợp).	Bệnh Legg-Calve-Perthes (LCPD).
R Reactive and postinfectious arthritis (Viêm khớp phản ứng và viêm khớp sau nhiễm trùng).	Sốt thấp khớp (ARF), Viêm khớp phản ứng sau nhiễm liên cầu (PSRA), viêm bao hoạt dịch thoáng qua (TS)...
T Trauma (Chấn thương).	Tổn thương do chấn thương tình cờ hoặc không tình cờ, bao gồm tăng động khớp liên quan đến vi chấn thương và tràn máu khớp trong các dị dạng mạch máu hoặc bất thường bẩm sinh khác.
H Hematology (Bệnh máu).	Bệnh bạch cầu cấp, rối loạn chảy máu, và bệnh lý hemoglobin.
R Rickets, metabolic & endocrine disorders (Bệnh còi xương, rối loạn chuyển hóa, nội tiết).	Bệnh còi xương, bệnh Gaucher, bệnh Sheie (MPS 1).
I Infection (Nhiễm trùng).	Viêm khớp nhiễm khuẩn và viêm xương tủy; các nhiễm trùng mô mềm lân cận như viêm cơ mủ, áp-xe và viêm đĩa đệm; nhiễm trùng khác như viêm khớp do Lyme và viêm khớp liên quan parvovirus, lao khớp...
T Tumor (Ung thư).	Các khối u hệ cơ xương, bao gồm u lành tính như u xương đặc (osteoid osteoma), nang xương, và viêm màng hoạt dịch sắc tố dạng nhú; các u ác tính như u xương ác tính (osteosarcoma), u lympho, u nguyên bào thần kinh (neuroblastoma).
I Idiopathic pain syndromes (Các hội chứng đau vô căn).	Đau do tăng trưởng/ đau chi về đêm lành tính, hội chứng đau vùng phức hợp (CRPS) typ 1 và đau cơ xơ hóa.
S Systemic rheumatic diseases (Các bệnh lý viêm khớp toàn thân / hệ thống).	Bệnh tự miễn (Lupus ban đỏ hệ thống -SLE, Viêm da cơ thiếu niên-JDM), bệnh tự viêm (Sốt Địa Trung Hải gia đình-FMF, Bệnh Behçet (BD), viêm xương đĩa ổ tái phát mạn tính (CRMO) ở trẻ em, viêm xương không do vi khuẩn mạn tính (CNO), bệnh Kawasaki.
Viêm khớp tự phát thiếu niên (JIA) là chẩn đoán loại trừ	

Bảng 2. Căn nguyên trẻ đau khớp kèm sốt ở trẻ em¹³

Sốt + Đau một khớp (1 khớp)	Sốt + Đau nhiều khớp (≥ 2 khớp)
Viêm khớp nhiễm khuẩn	Viêm khớp phản ứng
Viêm khớp phản ứng	Nhiễm virus
Viêm xương tủy	JIA thể hệ thống
Viêm khớp thiếu niên (JIA)	JIA thể đa khớp
Lao xương khớp	Viêm mạch máu (Vasculitis)
U xương	Viêm ruột mạn tính (IBD)
Sarcoidosis	Bệnh huyết thanh (Serum sickness)
	Bệnh Sarcoidosis

Ngoài việc phân nhóm nguyên nhân, tiếp cận hệ thống và toàn diện từ khai thác bệnh sử đến thăm khám lâm sàng là thiết yếu nhằm không bỏ sót các triệu chứng quan trọng. Nhiều mô hình đã được xây dựng nhằm chuẩn hóa đánh giá đau cơ xương khớp ở trẻ em. Trong khai thác bệnh sử, mô hình **SOCRATES** thường được áp dụng để định hình đặc điểm cơn đau một cách hệ thống: **S** (Site): Vị trí đau; **O** (Onset): Thời điểm khởi phát; **C** (Character): Tính chất cơn đau; **R** (Radiation): Hướng lan của đau; **A** (Associated symptoms): Triệu chứng kèm theo; **T** (Timing): Diễn tiến theo thời gian; **E** (Exacerbating/Relieving factors): Yếu tố làm nặng/giảm đau; **S** (Severity): Mức độ đau.¹⁴ Trong thăm khám thực thể, đặc biệt hệ cơ xương khớp, thang pGALS (Khám Dáng đi, Tay, Chân và Cột sống ở Trẻ em) được khuyến cáo sử dụng để sàng lọc bất thường vận động ở trẻ em. Tuy nhiên, ở trẻ nhỏ như trường hợp 35 tháng tuổi trong báo cáo này, mô hình pREMS (Khám hệ vận động vùng cho trẻ em) có thể phù hợp hơn pGALS để sàng lọc bất thường vận động do hạn chế hợp tác.¹⁵

Trong ca bệnh này, đau khớp được ghi nhận tương đối mơ hồ, không có dấu hiệu viêm khớp điển hình, thiếu máu diễn tiến âm thầm, mỗi đợt bệnh được điều trị chủ yếu theo hướng nhiễm khuẩn với đáp ứng tạm thời, nên không

tạo được cảnh báo lâm sàng đủ mạnh để thúc đẩy nhập viện hoặc chuyển tuyến nhằm tiếp cận chẩn đoán đầy đủ. Bối cảnh này phản ánh khó khăn phổ biến ở tuyến đầu: ung thư trẻ em có phổ biểu hiện lâm sàng rất rộng, phần lớn không đặc hiệu. Một tổng quan dịch tễ học ghi nhận khoảng 85% trẻ em có triệu chứng ban đầu giống các bệnh lý lành tính, 10 - 15% còn lại có các triệu chứng không điển hình.¹⁶ Một nghiên cứu quy mô lớn tại Anh xác định 29 triệu chứng liên quan đáng kể đến ung thư ở trẻ em, thanh thiếu niên và thanh niên (0 - 24 tuổi) (Bảng 3), trong đó ở nhóm 0 - 14 tuổi có bốn triệu chứng sớm gồm bầm tím, đau chi, nôn mửa và đau bụng, với giá trị dự đoán ung thư tăng rõ rệt khi xuất hiện đồng thời với bất kỳ triệu chứng nào khác trong danh sách. Khi xuất hiện đơn độc, các triệu chứng này có tỷ lệ dương tính tiên đoán (PPV) thấp (0,03 - 0,10%), nhưng khi kết hợp với biểu hiện khác, PPV tăng đáng kể, trong đó bầm tím có PPV cao nhất (0,36%, OR = 31,14).¹⁷ Những dữ liệu này, cùng với danh mục các dấu hiệu “cờ đỏ” được tổng hợp trong Bảng 3, nhấn mạnh tầm quan trọng của việc đánh giá tổ hợp triệu chứng và cân nhắc kỹ lưỡng mọi biểu hiện kéo dài, tái diễn ở trẻ có đau cơ xương khớp, nhằm không bỏ sót các bệnh lý ác tính tiềm ẩn.

Bảng 3. Các dấu hiệu cảnh báo bệnh lý ác tính ở trẻ em^{10,16,17}

Các triệu chứng có liên quan đến ung thư ở trẻ em (mức độ cảnh báo tăng lên khi xuất hiện tổ hợp triệu chứng)			
1. Ho	9. Đau đầu	15. Co giật	23. Sụt cân
2. Sốt	10. Giảm thị lực	16. U đầu/cổ	24. Cảm thấy không khỏe
3. Mệt mỏi	11. Chảy máu, bầm tím không rõ nguyên nhân	17. Xanh xao (thiếu máu)	25. Đi khập khiễng, dáng đi bất thường
4. Táo bón	12. Khối bất thường trên cơ thể	18. Ngứa	26. Vẹo cổ
5. Đau bụng	13. Hạch to	19. Tiểu máu	27. Liệt nửa người
6. Đau ngực	14. Chóng mặt	20. Tổn thương da bất thường	28. Sưng tinh hoàn
7. Nôn mửa		21. Đau chi	29. Gan/lách to.
8. Đau khớp		22. Lác mắt	

Một số cảnh báo lưu ý đặc biệt khi tiếp cận ban đầu khả năng cao bệnh lý ác tính

(Các triệu chứng kéo dài, tái diễn, không giải thích được căn nguyên hoặc không đáp ứng với các điều trị thông thường)

- Sốt kéo dài trên 2 tuần không rõ nguyên nhân, tái diễn hoặc không đáp ứng điều trị thường quy, đặc biệt nếu kèm theo: sụt cân, vã mồ hôi đêm, xuất huyết, đau xương hoặc sưng hạch lympho.

- Đau mạn tính tại một hoặc nhiều vị trí trên cơ thể, đặc biệt là đau xương hoặc khớp kèm theo ≥ 1 yếu tố: kéo dài > 2 tuần, đau thức giấc về đêm, không đáp ứng NSAIDs, hạn chế vận động, đau khớp háng ở trẻ < 3 tuổi, không đi lại được.

- Xanh xao, mệt mỏi không rõ nguyên nhân, đặc biệt cảnh giác nếu kéo dài, kèm theo sốt, nhiễm trùng tái diễn, xuất huyết, hoặc sưng hạch.

- Hạch to bất thường: dai dẳng >4 - 6 tuần, hoặc có đặc điểm bất thường, kích thước lớn (cổ/nách > 1cm, bẹn > 1,5cm, khuỷu > 0,5cm), chắc, không di động, không đau, vị trí nguy cơ (hạch trên đòn, hạch khuỷu tay), kèm triệu chứng (sốt, vã mồ hôi đêm, sụt cân, xanh xao, gan lách to, triệu chứng toàn thân).

- Sụt cân > 10% trong 6 tháng không rõ nguyên nhân, kèm chán ăn rõ rệt.

- Đau đầu mới xuất hiện, tái diễn, đặc biệt buổi sáng, khiến trẻ tỉnh dậy trong đêm, kèm nôn ói, dấu hiệu thần kinh khu trú (liệt dây thần kinh sọ, yếu liệt, rối loạn cảm giác), đặc biệt thay đổi hành vi hoặc đau vùng chẩm, tăng khi rặn (Valsalva).

- Biểu hiện về mắt: phản xạ đồng tử trắng (leukocoria), lác, song thị, lồi mắt hoặc thay đổi thị lực đột ngột.

- Xét nghiệm máu bất thường: thiếu máu không giải thích được, công thức máu lệch, tốc độ máu lắng tăng.

- Hình ảnh học bất thường: tổn thương vỏ xương (kiểu mối mọt), loãng xương, sưng mô mềm, nâng màng xương.

Trường hợp này cho thấy các triệu chứng ban đầu rất không đặc hiệu và dễ bị nhầm lẫn với nhiễm khuẩn thường gặp. Tuy nhiên, diễn tiến bệnh kéo dài, đáp ứng với kháng sinh chỉ thoáng qua và đặc biệt là tình trạng thiếu máu không cải thiện dù nhiễm trùng đã lui - ngay cả khi nồng độ sắt và ferritin bình thường - là những dấu hiệu không phù hợp với viêm khớp nhiễm khuẩn đơn thuần. Các yếu tố này gợi ý sự hiện diện của một bệnh lý nền phức tạp hơn và cần được xem xét nghiêm túc. Việc tiếp cận chẩn đoán theo hướng hệ thống, bao gồm theo dõi diễn tiến lâm sàng, lặp lại xét nghiệm huyết học và mở rộng các cận lâm sàng chuyên sâu, đã giúp phát hiện sớm những bất thường kín đáo nhưng dai dẳng. Qua đó, chẩn đoán bệnh lý ác tính được định hướng đúng và thiết lập chẩn đoán xác định.

Từ trường hợp này có thể rút ra rằng: ở trẻ có sốt và đau khớp tái diễn, dù có đáp ứng điều trị ban đầu, không nên vội kết luận viêm khớp nhiễm khuẩn. Theo dõi sát, đánh giá lại định kỳ và chú ý tới các dấu hiệu cảnh báo không phù hợp với bệnh cảnh lành tính là thiết yếu để tránh bỏ sót các bệnh lý nghiêm trọng như ung thư. UNBTK là một trong các u đặc ác tính ngoài sọ phổ biến nhất ở trẻ em, chẩn đoán dựa trên sự kết hợp giữa biểu hiện lâm sàng, xét nghiệm huyết học-hóa sinh, chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, CT, MRI, xạ hình MIBG) và đặc biệt là mô bệnh học hoặc tủy đồ khi nghi ngờ di căn.¹¹ Theo khuyến cáo hiện nay, chẩn đoán xác định cần dựa vào một trong hai tiêu chí chính: (1) Mô bệnh học đặc trưng của khối u từ sinh thiết qua kính hiển vi thường, có hoặc không có hỗ trợ hóa mô miễn dịch (2) Tủy đồ cho thấy sự hiện diện của tế bào UNBTK di căn, kèm theo tăng nồng độ acid vanillylmandelic (VMA) hoặc homovanillic acid (HVA) trong nước tiểu $\geq 2,5$ lần giới hạn bình thường.^{18,19} Chẩn đoán hình ảnh có vai trò quan trọng trong xác định vị trí khối u nguyên phát, thường gặp tại tuyến

thượng thận hoặc chuỗi hạch giao cảm dọc cột sống, trung thất sau hoặc hố chậu. Trong thực hành, nhiều trường hợp được phát hiện muộn khi khối u lớn hoặc tình cờ qua siêu âm/CT ổ bụng.²⁰

Trong trường hợp bệnh nhi này, thăm khám lâm sàng và siêu âm bụng sàng lọc ban đầu không ghi nhận bất thường do không có triệu chứng khu trú. Ca bệnh có đặc điểm phức tạp hơn so với các trường hợp u nguyên bào thần kinh thường gặp, do khối u phát triển chủ yếu theo chiều dọc, kéo dài từ D11 đến L2 và nằm sát cột sống sau phúc mạc; mặc dù kích thước lớn, vị trí và hướng phát triển này làm hạn chế khả năng phát hiện qua thăm khám lâm sàng và siêu âm. Điều này cho thấy cần thăm khám bụng kỹ và đánh giá lại theo diễn tiến ở các trẻ nghi ngờ bệnh lý ác tính, vì các bệnh lý thường gặp như u nguyên bào thần kinh vẫn có thể bị bỏ sót trong giai đoạn tiếp cận ban đầu. Chẩn đoán chỉ trở nên rõ ràng khi tiếp cận hệ thống theo hướng huyết học, thực hiện cell-block dịch tủy xương cho thấy hình ảnh "giả hoa hồng" (Homer Wright pseudorosettes), đặc trưng cho sự biệt hóa không hoàn chỉnh của các tế bào gốc thần kinh ác tính, thường gặp trong khoảng 30% trường hợp UNBTK theo tiêu chuẩn phân loại mô học Shimada, 1999.²¹ Kết quả hóa mô miễn dịch dương tính với các dấu ấn thần kinh nội tiết (chromogranin A, synaptophysin, CD56) phù hợp chẩn đoán UNBTK xâm lấn tủy. CT ổ bụng cho thấy khối u sau phúc mạc tại hố thượng thận trái, càng củng cố chẩn đoán. Tuy nhiên, để hoàn thiện đánh giá và xác định giai đoạn, nhóm nguy cơ và kế hoạch điều trị cá thể hóa, bệnh nhân cần được chuyển tiếp đến các đơn vị chuyên sâu về ung bướu nhi.

Tại thời điểm chẩn đoán, bệnh nhi đã có di căn tủy xương, tương ứng giai đoạn M theo hệ thống phân loại INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging System) và thuộc nhóm nguy cơ cao, với tỷ lệ sống còn 5

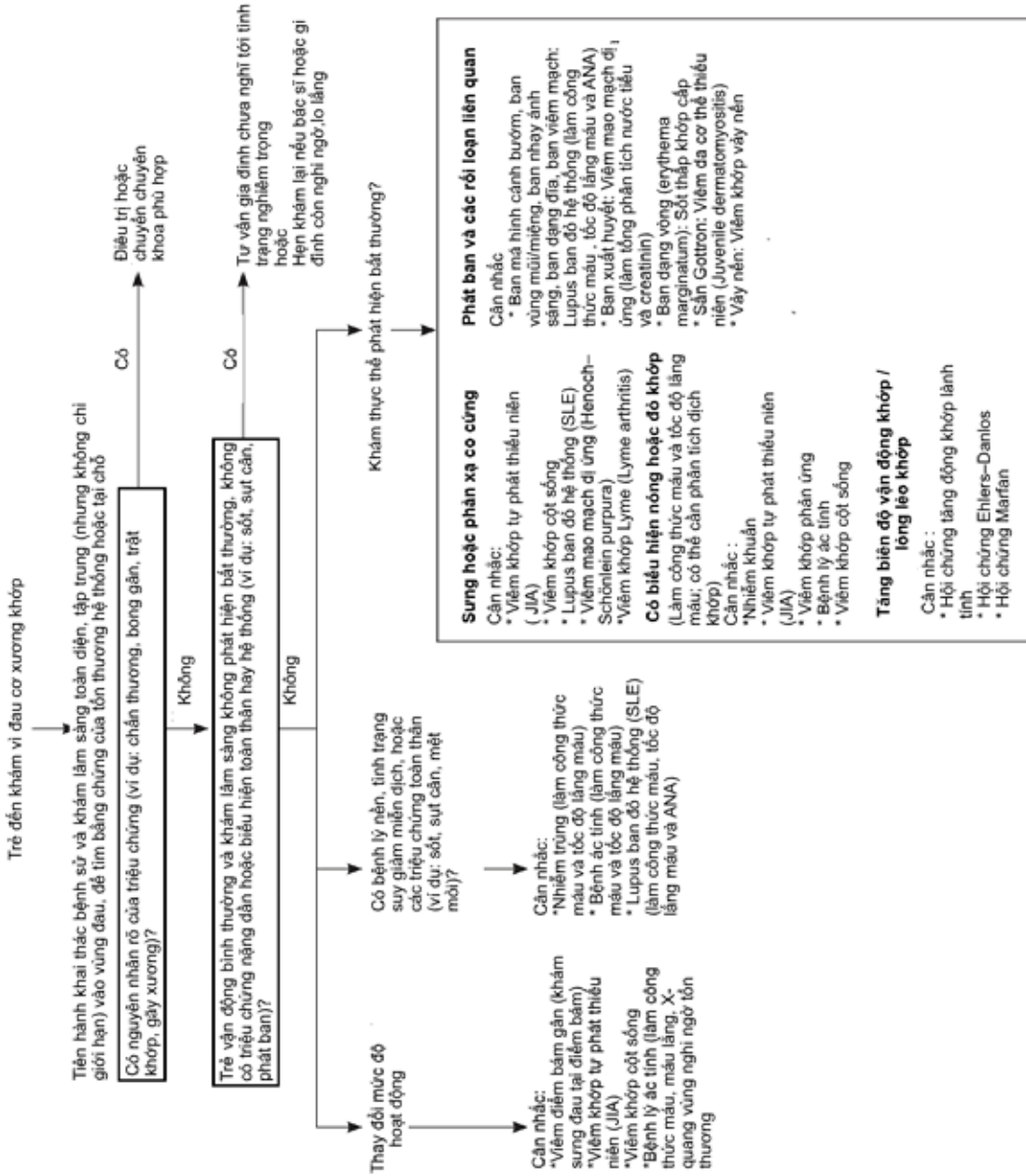
năm chỉ khoảng 54%, thấp hơn nhiều so với bệnh khu trú (95 - 98%).²² Dù bệnh nhi đã có các biểu hiện toàn thân của bệnh lý ác tính như đau khớp và thiếu máu, việc chẩn đoán xác định vẫn được thiết lập tương đối sớm trong đợt nhập viện, giúp trẻ được chuyển tuyến đúng chuyên khoa và tiếp cận đầy đủ các xét nghiệm cần thiết để đánh giá nguy cơ, tiên lượng và lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp.

Một số hướng tiếp cận ban đầu với trẻ đau cơ xương khớp đã được đề xuất dưới dạng quy trình tiếp cận có hệ thống, trong đó nhấn mạnh việc ưu tiên loại trừ viêm khớp nhiễm khuẩn cấp tính, sau đó mở rộng đánh giá các bệnh lý viêm hệ thống, rối loạn miễn dịch và các bệnh lý ác tính khi có dấu hiệu cảnh báo. Một trong những sơ đồ được khuyến cáo để tránh bỏ sót các chẩn đoán nghiêm trọng ở trẻ đau cơ xương khớp được thể hiện trong Sơ

đồ 1 dưới đây.

IV. KẾT LUẬN

Đau cơ xương khớp tái diễn kèm thiếu máu và sốt không rõ nguyên nhân ở trẻ nhỏ có thể là biểu hiện khởi đầu của bệnh lý ác tính như u nguyên bào thần kinh. Trường hợp này nhấn mạnh tầm quan trọng của tiếp cận chẩn đoán hệ thống, theo dõi sát diễn tiến lâm sàng và đánh giá cận lâm sàng lặp lại, đặc biệt trong bối cảnh tuyến đầu thường gặp các biểu hiện lâm sàng không đặc hiệu, làm tăng nguy cơ chậm trễ chẩn đoán nếu không được theo dõi sát và đánh giá lại kịp thời. Việc duy trì cảnh giác lâm sàng, đặc biệt trong các biểu hiện không điển hình, cùng với quy trình tiếp cận phù hợp theo từng tuyến điều trị, là yếu tố then chốt để nâng cao khả năng phát hiện sớm và cải thiện tiên lượng cho các bệnh nhi mắc bệnh lý ác tính.



Sơ đồ 1. Sơ đồ tiếp cận chẩn đoán trẻ em có biểu hiện đau cơ xương khớp²¹

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Balan S. Approach to Joint Pain in Children. *Indian J Pediatr. Springer India*. 2016; 83(2): 135-139. doi:10.1007/s12098-015-2016-8.
2. de Inocencio J. Musculoskeletal pain in primary pediatric care: analysis of 1000 consecutive general pediatric clinic visits. *Pediatrics*. 1998; 102(6): E63. doi:10.1542/peds.102.6.e63.
3. Soltani B, Khoshnazar SM, Pezeshki S, Sinaei R. Musculoskeletal manifestations caused by malignancies in children with various malignancies: a cross-sectional study in southeastern Iran. *Annals of Medicine & Surgery*. 2025; 87(4): 1876-1882. doi:10.1097/ms9.0000000000003119.
4. Balan S, Janarthanan M. Arthritic presentation of malignancies in children: a retrospective study from two centers in South India. *Sudan J Paediatr*. 2022; 22(1): 47-53. doi:10.24911/SJP.106-1626506748.
5. Civino A, Alighieri G, Prete E, et al. Musculoskeletal manifestations of childhood cancer and differential diagnosis with juvenile idiopathic arthritis (ONCOREUM): a multicentre, cross-sectional study. *Lancet Rheumatol*. 2021; 3(7): e507-e516. doi:10.1016/S2665-9913(21)00086-2.
6. Nong J, Su C, Li C, et al. Global, regional, and national epidemiology of childhood neuroblastoma (1990-2021): a statistical analysis of incidence, mortality, and DALYs. *EClinicalMedicine*. 2024;79:102964. Published 2024 Dec 6. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102964.
7. Rha SE, Byun JY, Jung SE, Chun HJ, Lee HG, Lee JM. Neurogenic Tumors in the Abdomen: Tumor Types and Imaging Characteristics. *Radiographics. Radiological Society of North America Inc*. 2003; 23(1): 29-43. doi:10.1148/rg.231025050.
8. Trapani S, Grisolia F, Simonini G, Battista Calabri G, Falcini F. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: A 10-year survey in a pediatric rheumatology unit. *Semin Arthritis Rheum*. 2000; 29(6): 348-359. doi:10.1053/sarh.2000.5752.
9. Aston JW Jr. Pediatric update #16. The orthopaedic presentation of neuroblastoma. *Orthop Rev*. 1990; 19(10): 929-932.
10. Jerez Galeano JG, Ortiz Becerra ML. Cáncer en el paciente pediátrico ¿cuándo sospecharlo? ¿cuándo alarmarse? *Revista Médica de Risaralda*. 2024; 29(2): 133-141. doi:10.22517/25395203.25130.
11. Khelifa L, Hu Y, Tall J, et al. Diagnostic technologies for neuroblastoma. *Lab Chip. Royal Society of Chemistry*. 2025; 25(15): 3630-3664. doi:10.1039/d4lc00005f.
12. Kimura Y, Southwood TR. Evaluation of the child with joint pain and/or swelling. In: Li SC, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc.; Updated April 3, 2025. Accessed October 22, 2025. <https://www.uptodate.com>
13. Islam, M. I., Taliukder, M. K., & Rahman, S. (2014). An Approach to a Child with Arthritis. *Bangladesh Journal of Child Health*, 38(2), 58-61. <https://doi.org/10.3329/bjch.v38i2.21148>.
14. Nannery R, Heinz P. Approach to joint pain in children. *Paediatr Child Health*. 2018; 28(2): 43-49. doi:10.1016/j.paed.2017.12.005.
15. Foster H, Kay L, May C, Rapley T. Pediatric regional examination of the musculoskeletal system: A practice- and consensus-based approach. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(11): 1503-1510. doi:10.1002/acr.20569.
16. Wechsler DS. Overview of common presenting signs and symptoms of childhood cancer. In: Pappo AS, Shah SM, eds. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc.

Updated February 13, 2025. Accessed October 23, 2025. <https://www.uptodate.com>.

17. Fragkandrea I, Nixon JA, Panagopoulou P. Signs and symptoms of childhood cancer: a guide for early recognition. *Am Fam Physician*. 2013; 88(3): 185-192.

18. Maris JM, Shusterman S. Diagnosis and Evaluation. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12588/?utm_source=chatgpt.com.

19. Khelifa L, Hu Y, Tall J, Khelifa R, Ali A, Poon E, Khelifa MZ, Yang G, Jones C, Moreddu R, Jiang N, Tasoglu S, Chesler L, Yetisen AK. Diagnostic technologies for neuroblastoma. *Lab Chip*. 2025 Jul 23; 25(15): 3630-3664. doi: 10.1039/d4lc00005f.

20. Granja C, Mota L. Paediatric neuroblastoma presenting as an asymptomatic abdominal mass: A report on the importance of a complete clinical examination with a view to a timely diagnosis and therapeutic guidance in paediatric oncology. *BMJ Case Rep*. 2022; 15(5). doi:10.1136/bcr-2021-247907.

21. Thompson LDR. Olfactory Neuroblastoma. *Head Neck Pathol*. 2009; 3(3): 252-259. doi:10.1007/s12105-009-0125-2.

22. Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: An INRG task force report. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(2): 289-297. doi:10.1200/JCO.2008.16.678521.

23. Junnila JL, Cartwright VW. Chronic musculoskeletal pain in children: part I. Initial evaluation. *Am Fam Physician*. 2006; 74(1): 115-122.

Summary

A MULTIDIMENSIONAL DIAGNOSTIC APPROACH TO NEUROBLASTOMA FROM A CASE OF RECURRENT JOINT PAIN IN A PEDIATRIC PATIENT

Neuroblastoma is one of the most common solid tumors in children under five years of age, yet it is frequently diagnosed late due to its nonspecific clinical manifestations. We report the case of a 35-months-old boy who presented with recurrent fever and ankle pain over a 4-month period. Initial treatment was directed toward common causes of inflammatory arthritis. However, a structured approach involving close monitoring of clinical progression and repeat laboratory testing revealed transient hematologic abnormalities and persistent symptoms unresponsive to standard treatment, raising suspicion for an underlying malignancy. Bone marrow aspiration, immunohistochemistry, and imaging confirmed the diagnosis of metastatic neuroblastoma with bone marrow involvement. This case highlights the importance of maintaining appropriate clinical suspicion and adopting a multidimensional approach when evaluating atypical joint symptoms in young children. Timely reassessment and diagnostic expansion are critical for early detection of malignant diseases and improving patient outcomes.

Keywords: Neuroblastoma, pediatric musculoskeletal pain, recurrent joint pain, recurrent fever, red flags for malignancy.