

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TỔN THƯƠNG MÓNG VẢY NẾN BẰNG METHOTREXAT TIÊM TẠI MẦM MÓNG

Nguyễn Hữu Quang^{1*}, Nguyễn Thị Cúc², Đinh Hữu Nghị², Ngô Thị Hồng Hạnh²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị tổn thương móng của bệnh nhân vảy nến bằng tiêm methotrexat vào mầm móng tại Bệnh viện Da liễu Trung ương. Khảo sát tác dụng không mong muốn sau tiêm methotrexat.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 30 bệnh nhân vảy nến người lớn có tổn thương móng tương ứng với 213 móng được tiêm 2,5 mg methotrexat (MTX) vào mầm mỗi móng 1 lần/4 tuần trong 12 tuần. Hiệu quả điều trị được đánh giá bằng chỉ số NAPSI sau mỗi 4 tuần và sau cả đợt điều trị.

Kết quả: Sau 12 tuần điều trị, tổng điểm NAPSI móng của nhóm nghiên cứu giảm từ $39,9 \pm 17,7$ xuống $14,3 \pm 8,9$ tương đương cải thiện 64,1%, điểm NAPSI từng móng giảm từ $5,7 \pm 1,5$ xuống $2,0 \pm 0,8$ (giảm 64,9%) ($p < 0,01$). 100% bệnh nhân có đáp ứng trong đó 86,7% bệnh nhân cải thiện tổn thương mức độ khá và tốt. Không ghi nhận tác dụng phụ toàn thân nào trong suốt 12 tuần điều trị, xuất huyết quanh móng sau tiêm là tác dụng phụ ít gặp (6,7%) không ảnh hưởng đến khả năng lao động cũng như sinh hoạt hàng ngày của bệnh nhân.

Kết luận: Tiêm methotrexat tại mầm móng 4 tuần 1 lần trong 12 tuần là một phương pháp có hiệu quả và an toàn trong điều trị tổn thương móng ở bệnh nhân vảy nến.

Từ khóa: Methotrexat tiêm gốc móng, tổn thương móng vảy nến.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vảy nến là một bệnh viêm da mạn tính, tiến triển từng đợt, dai dẳng suốt đời. Ở Việt Nam, theo thống kê của Bệnh viện Da liễu Trung ương tỷ lệ bệnh vảy nến chiếm khoảng 2,2% tổng bệnh nhân đến khám bệnh da liễu. Bệnh gặp chủ yếu ở lứa tuổi lao động, công tác. Trong đó tổn thương móng vảy nến gặp ở 30 - 50% số bệnh nhân vảy nến¹. Tổn thương móng trong bệnh vảy nến ảnh hưởng rất lớn đến chất lượng cuộc sống, thẩm mỹ, tâm lý

của người bệnh, đặc biệt là phụ nữ, khiến họ ngại giao tiếp làm giảm các hoạt động xã hội, năng suất lao động.

Hiện nay, có rất nhiều phương pháp khác nhau để điều trị tổn thương móng vảy nến. Thuốc đường toàn thân: Methotrexat, cyclosporin, acitretin cho tác dụng điều trị tốt nhưng hạn chế của nó là gây ra nhiều tác dụng phụ nghiêm trọng. Thuốc bôi calcipotriol, corticoid khả năng xuyên qua bản móng kém nên tác dụng hạn chế. Thuốc sinh học tác dụng tốt nhưng chi phí điều trị quá cao.

1: Bệnh viện Da liễu Trung ương

2: Trường Đại học Y Hà Nội

*Tác giả liên hệ: nguyenhuuquang@hmu.edu.vn

DOI: <https://doi.org/10.56320/tcdlhn.38.36>



MTX (4 - Amino - N10 methyl pteroylglutamic acide), một chất đối kháng với acid folic. MTX tác động đặc hiệu ở pha tăng trưởng tế bào, pha S, ức chế tổng hợp DNA và RNA; tác dụng chống viêm của MTX thông qua adenosin, ức chế quá trình oxy hóa của bạch cầu, hóa ứng động bạch cầu, giảm hoạt tính mảnh C5a, ức chế hoạt tính của leucotrien B4, giảm tiết nhiều cytokin như IL - 8, IL - 10, IL - 12, IL - 17, IL - 23, TNF - α . MTX thường được dùng bằng đường uống trong điều trị vẩy nến. Tuy nhiên, bên cạnh tác dụng chính thì methotrexat đường uống còn có thể gây độc cho máu, gan, thận, phụ thuộc vào liều, cách dùng và tùy thuộc vào từng bệnh nhân. Trên thế giới đã có một số ít bài báo chứng minh về hiệu quả điều trị tổn thương móng vẩy nến bằng tiêm methotrexat tại mầm móng, tuy nhiên nhiều tác giả còn băn khoăn về tác dụng không mong muốn khi sử dụng methotrexat.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

30 bệnh nhân vẩy nến có tổn thương móng tương ứng với 213 móng đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung ương trong 2 năm 2020 - 2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định vẩy nến (có mô bệnh học); tuổi ≥ 18 ; tổn thương móng NAPSÍ > 10; không sử dụng thuốc toàn thân, UVA, UVB điều trị vẩy nến trong ít nhất 3 tháng gần nhất, loại trừ nấm móng bằng phương pháp soi trực tiếp; đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Phụ nữ có thai, đang cho con bú; có chống chỉ định với lidocain và methotrexat; tiền sử tăng huyết áp hoặc đái tháo đường chưa được kiểm soát ổn định,

tăng men gan (GOT, GPT $\geq 40U/L$), tăng creatinin máu $\geq 130 \mu mol/L$, giảm bạch cầu số lượng BC < 4 G/L, tiểu cầu < 150G/L; các bệnh nhân đang trong nghiên cứu nhưng phải sử dụng thuốc toàn thân do tổn thương da nặng lên cũng bị loại khỏi nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp so sánh trước - sau điều trị.

Cỡ mẫu: 30 bệnh nhân vẩy nến có tổn thương móng đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung ương.

Cách chọn mẫu: Mẫu thuận tiện.

Vật liệu nghiên cứu: Dung dịch Unitrexat thành phần: methotrexat 50 mg/2 mL, nhà sản xuất: Korea Pharma - Hàn Quốc.

Các bước tiến hành:

- Lựa chọn bệnh nhân: Tư vấn và ký chấp thuận tham gia nghiên cứu.

- Trước điều trị: Lập phiếu thu thập thông tin chung, tiền sử và đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân; xét nghiệm cần làm: tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, sinh hóa máu, vi nấm soi tươi tại tổn thương móng.

- Tiến hành điều trị: Tiêm tại mầm mỗi móng liều 0,1 mL tương đương 2,5 mg MTX mỗi 4 tuần trong 12 tuần (4 lần tiêm).

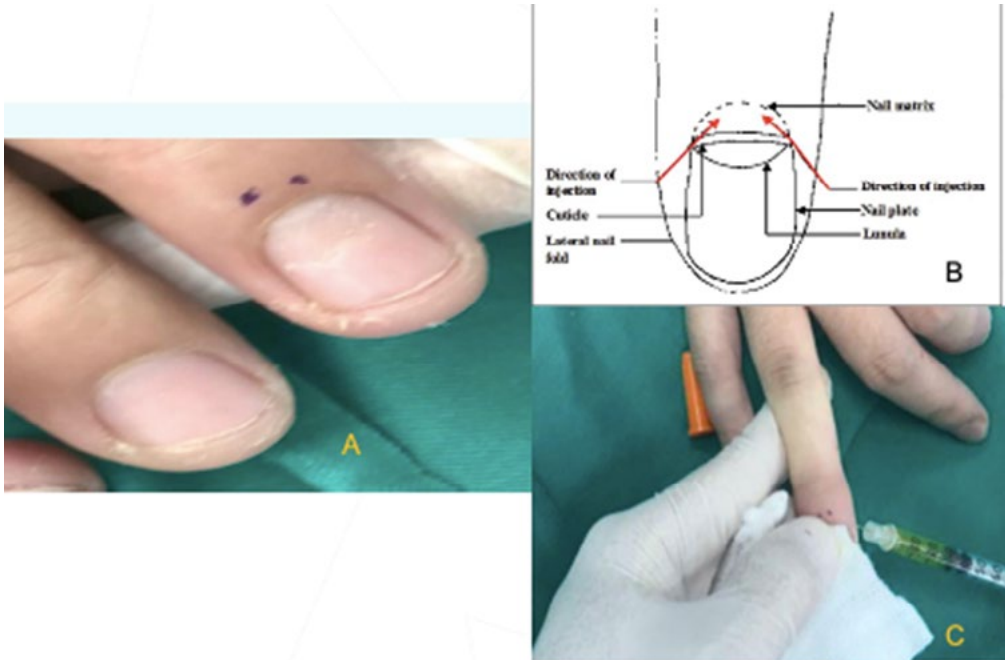
- Đánh giá trong và sau điều trị: Đánh giá chỉ số NAPSÍ tổng và NAPSÍ từng móng tại thời điểm trước và sau 12 tuần; đánh giá chỉ số PASÍ trước điều trị và sau điều trị; ghi nhận các tác dụng không mong muốn; xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu, chức năng gan thận được thực hiện mỗi 4 tuần.

- Đánh giá kết quả: Dựa vào sự giảm của chỉ số NAPSÍ tổng, NAPSÍ từng móng, sự giảm % của chỉ số NAPSÍ như sau:

+ Rất tốt: NAPSÍ giảm 100%.

- + Tốt: NAPI giảm từ 75 - 99%.
- + Khá: NAPI giảm từ 50 - 75%.
- + Vừa: NAPI giảm từ 30 - 50%
- + Kém hoặc không kết quả: < 30%.

Kỹ thuật tiêm tại mầm móng: Sau sát khuẩn và gây tê vùng gốc móng bằng lidoncain 1% - 1 mL/ mỗi ngón, tiến hành tiêm 2,5 mg methotrexat tại mỗi mầm móng - hướng kim theo hình chữ "V".



Hình 1: Kỹ thuật tiêm tại mầm móng bằng methotrexat

A - Đánh dấu điểm tiêm; B,C - Hướng kim tiêm di chuyển từ cạnh ngoài vào trung tâm mầm móng



Hình 2: Hình ảnh tiêm đúng

A - Trước tiêm, màu sắc phần liềm móng bình thường; B - Sau tiêm, màu sắc phần liềm móng chuyển sang màu vàng nhạt

Xử lý số liệu: Số liệu được mã hóa và xử lý theo chương trình SPSS 20.0.



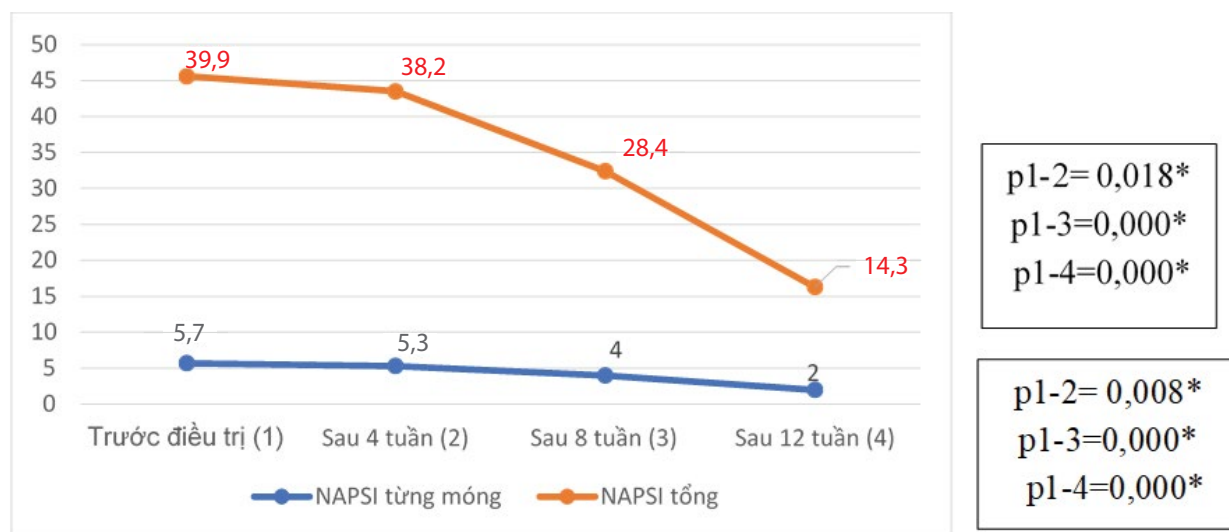
3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ số	n	Giới hạn	X ± SD
Tuổi (năm)	30	23 - 63	41,5 ± 12,8
Thời gian mắc bệnh (năm)	30	2 - 23	10,9 ± 4,6
Thời gian có tổn thương móng	30	1 - 15	5,43 ± 3,36

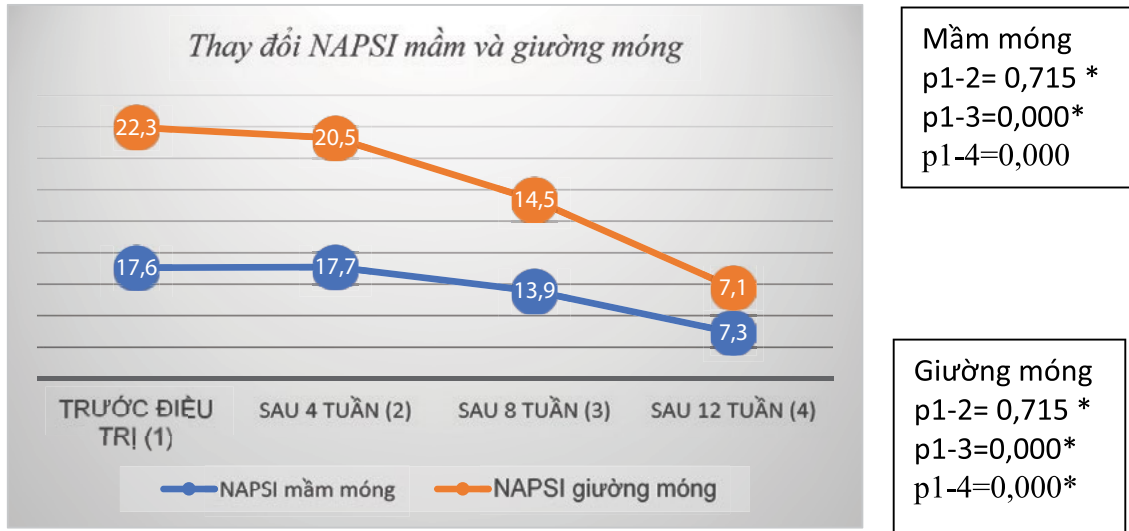
Chúng tôi nhận thấy, bệnh nhân ít tuổi nhất là 23 tuổi và cao tuổi nhất là 63 tuổi, tuổi trung bình là 41,5 tuổi. Thời gian xuất hiện tổn thương móng từ 1 - 15 năm, trung bình 5,43 năm sau khi khởi phát bệnh.



Biểu đồ 1: Thay đổi NAPSI tổng và từng móng theo thời gian điều trị

Nhận xét: Điểm NAPSI tổng giảm có ý nghĩa thống kê ngay sau lần điều trị đầu tiên (p = 0,018), sau 12 tuần điều trị giảm 64,16%, có ý nghĩa thống kê với p < 0,01.

Điểm NAPSI từng móng cũng giảm có ý nghĩa ngay sau lần điều trị đầu tiên, và giảm 64,9% sau 12 tuần điều trị, có ý nghĩa thống kê với p < 0,01.



Biểu đồ 2: Sự thay đổi NAPSI mầm và giường móng theo thời gian điều trị

Nhận xét: Điểm NAPSI matrix móng giảm theo thời gian điều trị, có ý nghĩa thống kê từ tuần thứ 8, với $p < 0,01$. Điểm NAPSI giường móng giảm dần theo thời gian điều trị, có ý nghĩa thống kê sau tuần 4 ($p < 0,05$), tuần 8 và tuần 12 ($p < 0,01$).

Bảng 2: Kết quả điều trị chung (n = 30 bệnh nhân)

Tuần	Rất tốt (100%)	Tốt (> 75 - 99%)	Khá (50 - 75%)	Vừa (25 - 50%)	Không hiệu quả (< 25%)	Tổng
T0 - T4	-	-	-	2 (6,7%)	28 (93,3%)	30 (100%)
T0 - T8			5 (16,7%)	12 (40%)	13 (43,3%)	30 (100%)
T0 - T12	0	3 (10%)	23 (76,7%)	4 (13,3%)	0	30 (100%)

Nhận xét: Kết quả điều trị dựa vào thang điểm NAPSI có xu hướng cải thiện dần theo thời gian điều trị. Sau 12 tuần, 100% bệnh nhân có cải thiện tổn thương, trong đó 86,7% bệnh nhân đạt mức cải thiện trên 50%, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 12 tuần không có bệnh nhân nào đạt sạch tổn thương hoàn toàn.

Bảng 3: Kết quả điều trị theo thang điểm NAPSI mỗi móng sau 12 tuần điều trị (n = 213 móng)

Tuần	Rất tốt (100%)	Tốt (> 75 - 99%)	Khá (50 - 75%)	Vừa (25 - 50%)	Không hiệu quả (< 25%)	Tổng
T0 - T4	-	-	6 (2,8)	15 (7,1)	192 (90,1)	213 (100)
T0 - T8	6 (2,8)	2 (0,9)	42 (19,7)	88 (41,3)	75 (35,2)	213 (100)
T0 - T12	19 (8,9)	55 (25,8)	119 (55,9)	20 (9,4)	-	213 (100)



3.3. Tác dụng không mong muốn

Không có bệnh nhân nào tiêm MTX tại chỗ gặp tác dụng phụ toàn thân sau 12 tuần điều trị.

Bảng 4: Tác dụng không mong muốn tại chỗ

Chỉ số	Sau điều trị n (%)
Xuất huyết quanh móng	2(6,7%)
Nhiễm trùng quanh móng	0(0)
Đau	0(0)

Nhận xét: Có 2 trong số 30 bệnh nhân tham gia nghiên cứu xuất huyết quanh móng sau tiêm methotrexat chiếm 6,7% sau 12 tuần điều trị.

Bệnh nhân Đỗ Đức L, 32 tuổi, bệnh 12 năm, tổn thương móng 7 năm



Trước điều trị

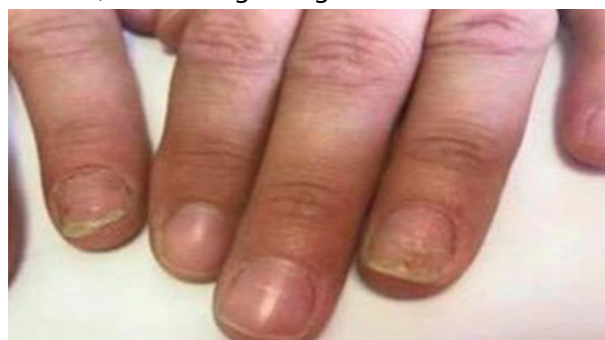


Sau 12 tuần

Bệnh nhân Đỗ Đức N, 30 tuổi, bệnh 10 năm, tổn thương móng 2 năm



Trước điều trị



Sau 12 tuần

4. BÀN LUẬN

Nhóm nghiên cứu của chúng tôi có tuổi đời trung bình $41,5 \pm 12,8$ tuổi, tuổi bệnh $10,9 \pm 4,6$ năm, thời gian xuất hiện tổn thương móng $5,43 \pm 3,36$ năm sau khi khởi phát bệnh, điểm PASI trung bình trước điều trị là $6,83 \pm 2,8$.

Qua Biểu đồ 1 cho thấy, với liều MTX 2,5 mg/móng tiêm tại mầm móng thì sau 12 tuần can thiệp tổng điểm NAPSÍ móng tay giảm từ $39,9 \pm 17,7$ xuống $14,3 \pm 8,9$ ở tuần thứ 12, tương đương với mức cải thiện là 64,1%, trong đó có 10% bệnh nhân ($n = 3$) cải thiện trên 75%. Mức cải thiện này thấp hơn với nghiên cứu của Mittal J, Mahajan BB 50% bệnh nhân đạt được NAPSÍ 75 sau điều trị. Sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu nghiên cứu trong nghiên cứu của Mittal J, Mahajan BB nhỏ (30 móng tay cho mỗi phương pháp) và thời gian nghiên cứu kéo dài hơn (24 tuần)¹. So sánh với nghiên cứu của Tzung YT trên 32 bệnh nhân, so sánh đối chứng giữa bôi calcipotriol đơn thuần 2 lần/ngày và bôi thuốc phối hợp 2 thành phần calcipotriol và betamethazol dipropionat. Cả hai nhóm đều cho mức cải thiện điểm NAPSÍ xấp xỉ 53%². Còn theo nghiên cứu của Nguyễn Văn Thường và Nguyễn Mậu Tráng, điều trị tổn thương móng tay bằng Daivobet® thì tỷ lệ cải thiện tổn thương móng là $41,56 \pm 15,76$ xuống $19,20 \pm 12,19$ tương đương 53,8%³. Như vậy, so với phương pháp điều trị tổn thương móng vậy nên bằng phương pháp bôi đã cải thiện đáng kể chỉ số NAPSÍ sau 12 tuần điều trị.

Qua Biểu đồ 2 cho thấy: Sau 12 tuần điều trị, điểm NAPSÍ từng móng giảm từ $5,7 \pm 1,5$ xuống $2,0 \pm 0,8$ (64,9%). Theo nghiên cứu của C. Grover: 4 bệnh nhân được điều trị bằng methotrexat tiêm tại gốc móng trong 15 tuần thì chỉ số NAPSÍ từng móng giảm dần liên tục và đến tuần thứ 15 thì giảm từ 4,78

xuống còn 2,17 tương đương 54,6%⁴. Nghiên cứu của D. Rigopolos sử dụng thuốc bôi 2 thành phần calcipotriol và betamethason dipropionat ngày 1 lần trong 12 tuần, trên 22 bệnh nhân với 114 móng tổn thương, cho thấy mức giảm NAPSÍ từng móng là 72%⁵, cao hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù điểm NAPSÍ khởi đầu tương đương, hoặc theo nghiên cứu của Nguyễn Văn Thường và Nguyễn Mậu Tráng thì tỷ lệ cải thiện là 54,3%³.

Ngoài ra, chúng tôi còn đánh giá mức độ giảm điểm NAPSÍ 75% - 99% được định nghĩa là cải thiện tốt, giảm từ 50 - 75% là cải thiện khá, giảm 20 - 25% là cải thiện trung bình và dưới 25% được coi như không cải thiện. Trong số 30 bệnh nhân vậy nên có tổn thương móng, tỷ lệ mức độ móng tay có cải thiện tốt sau 12 tuần cần điều trị đạt 10%, tỷ lệ cải thiện khá là 76,7%, tỷ lệ cải thiện vừa là 13,3%, không có bệnh nhân nào không cải thiện sau quá trình điều trị. Sự cải thiện tổn thương được quan sát rõ ràng ở tuần thứ 12, sớm hơn so với thời gian đạt hiệu quả trên tổn thương móng của các thuốc toàn thân như methotrexat, cyclosporin hay các thuốc kháng TNF - alpha⁶.

Qua Biểu đồ 3 cho thấy, trong nghiên cứu của chúng tôi, NAPSÍ matrix móng có sự giảm dần từ tuần thứ 8, sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Cụ thể, NAPSÍ matrix trước điều trị là: $17,6 \pm 11,6$, sau 12 tuần điều trị NAPSÍ matrix móng là: $7,3 \pm 5,4$ với $p < 0,05$, tương đương với mức giảm 58,5%. Điểm NAPSÍ giường móng giảm có ý nghĩa ngay từ tuần thứ 4 trở đi. Cụ thể: NAPSÍ giường móng trước điều trị $22,3 \pm 10,6$, sau 12 tuần điều trị là: $7,1 \pm 5,0$ với $p < 0,05$ tương đương với 68,16%. Trong nghiên cứu này, đáp ứng với methotrexat tiêm tại gốc móng của tổn thương giường móng tốt hơn so với tổn thương mầm móng. Trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Thường và Nguyễn Mậu Tráng (2020), điều trị



tổn thương móng vẩy nến bằng Daivobet có hiệu quả đối với tổn thương mầm móng hơn tổn thương giường móng³. Điều này gợi ý việc kết hợp phối hợp sử dụng methotrexat tiêm tại gốc móng với thuốc mỡ hai thành phần betamethason và calcipotriol khi điều trị tổn thương móng ở bệnh nhân vẩy nến ở những bệnh nhân đã dùng các phương pháp điều trị khác mà không cải thiện.

Qua Bảng 3.2 cho thấy, trong tổng số 30 bệnh nhân tham gia nghiên cứu có 10% số bệnh nhân đạt kết quả tốt, 76,7% hiệu quả khá, hiệu quả vừa 13,3%, không có trường hợp nào không đáp ứng với điều trị.

Tác dụng không mong muốn

Qua Bảng 3 và 4 cho thấy, không có tác dụng phụ toàn thân nào xảy ra trong suốt 12 tuần điều trị bằng MTX tiêm tại gốc móng, có 2 bệnh nhân có xuất huyết quanh móng sau tiêm MTX nhưng hiện tượng này chỉ tồn tại trong 2 tuần và không ảnh hưởng đến khả năng lao động cũng như hoạt động hàng ngày của họ.

5. KẾT LUẬN

Tiêm methotrexat tại gốc móng 4 tuần 1 lần trong 12 tuần là một phương pháp có hiệu quả trong điều trị tổn thương móng ở bệnh nhân vẩy nến. Không ghi nhận tác dụng nghiêm trọng trong quá trình nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mittal J, Mahajan BB. Intramatrix injections for nail psoriasis: An open - label comparative study of triamcinolone, methotrexate, and cyclosporine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84(4):419 - 423. doi:10.4103/ijdv.IJDVL_73_16.
2. Tzung TY, Chen CY, Yang CY, Lo PY, Chen YH. Calcipotriol used as monotherapy or combination therapy with betamethasone dipropionate in the treatment of nail psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(3):279 - 280. doi:10.2340/00015555 - 0401.
3. Nguyễn Mậu T. kết quả điều trị tổn thương móng trong vẩy nến thông thường thể nhẹ bằng bôi calcipotriol kết hợp betamethasone dipropionate. Published online 2020. Accessed March 12, 2022. <http://dulieuso.hmu.edu.vn/handle/hmu/2988>.
4. de Jong EM, Seegers BA, Gulinck MK, Boezeman JB, van de Kerkhof PC. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology.* 1996;193(4):300 - 303. doi:10.1159/000246274.
5. Rigopoulos D, Gregoriou S, Daniel Ili CR, et al. Treatment of nail psoriasis with a two - compound formulation of calcipotriol plus betamethasone dipropionate ointment. *Dermatology.* 2009;218(4):338 - 341. doi:10.1159/000202179.
6. P R, Rk S. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2003;49(2). doi:10.1067/s0190 - 9622(03)00910 - 1.

SUMMARY

TREATMENT OF NAIL PSORIASIS WITH INTRAMATRICIAL METHOTREXATE INJECTIONS

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of intramatrECIAL Methotrexate injections in treatment of nail psoriasis at the National Hospital of Dermatology and Venereology.

Methods: 30 adult psoriasis patients with nail lesions received an intramatrECIAL injection of 1 mg methotrexate (MTX) every 4 weeks for 12 weeks. Nail lesions were assessed by using the Nail Psoriasis Severity Index every 4 weeks and after the whole course of treatment. Adverse effects were also noted.

Results: After 12 weeks of treatment, the total NAPI score of the study group decreased from 39.9 ± 17.7 to 14.3 ± 8.9 , equivalent to an improvement of 64.1%, the NAPI score of each nail decreased from 5.7 ± 1.5 to 2.0 ± 0.8 (64.9%) ($p < 0.01$). 100% of patients have improved in which 86.7% of patients have good or fair improvement. No systemic side effects was reported during 12 weeks of treatment, bleeding around the nail matrix was a rare side effect (6.7%) that did not affect the patient's ability to work and daily activities.

Conclusions: IntramatrECIAL methotrexate injections every 4 weeks for 12 weeks is an effective and safe method in treatment of nail psoriasis.

Keywords: *IntramatrECIAL methotrexat, nail psoriasis.*