

VIÊM ĐA ĐỘNG MẠCH NÚT (POLYARTERITIS NODOSA)

Ratnesh Chopra, MD • Yevgeniy Popov, DO, MPH

CƠ BẢN

MÔ TẢ

- Viêm đa động mạch nút (PAN) là viêm động mạch hoại tử, âm tính với kháng thể kháng bào tương bạch cầu trung tính (ANCA), xảy ra ở các động mạch cơ cở trung bình và (đôi khi) các động mạch nhỏ. Tiểu động mạch, mao mạch, và tiểu tĩnh mạch không bị ảnh hưởng (1).
- Các hệ cơ quan bị ảnh hưởng bao gồm đường tiêu hóa (GI), hệ thần kinh ngoại biên (cảm giác và vận động), hệ thần kinh trung ương (CNS), tiết niệu-sinh dục, da, và tim mạch. Viêm cầu thận và viêm mao mạch phổi hiếm gặp (1),(2).
- Biểu hiện tùy thuộc vị trí viêm mạch: ví dụ, triệu chứng liên quan thiếu máu mạc treo, tăng huyết áp (HTN) mới khởi phát hoặc nặng lên, viêm đa dây thần kinh đơn độc (mononeuritis multiplex), tổn thương da dạng ban xuất huyết hoặc dạng nốt, hoặc lưới livedo (2).
- Bệnh thận trong PAN thường biểu hiện bằng tăng huyết áp và protein niệu nhẹ có/không kèm tăng nitơ máu. Nhồi máu thận cũng có thể xảy ra (2).
- Trước đây PAN bao gồm nhiều thể bệnh riêng biệt (PAN cổ điển, PAN vi thể, và PAN ở da). Với xét nghiệm ANCA, PAN vi thể được cho là không liên quan về sinh lý bệnh với hai thể còn lại.
 - PAN toàn thân vô căn (PAN cổ điển) có biểu hiện lâm sàng đa dạng, từ tổn thương một cơ quan đơn lẻ đến suy đa tạng (1).
 - Bệnh nhân PAN liên quan viêm gan B dương tính với nhiễm viêm gan B đang hoạt động và có thể biểu hiện tương tự như PAN toàn thân vô căn (1).
 - PAN vi thể có ANCA hướng đến myeloperoxidase (MPO) và tổn thương các tiểu động mạch nhỏ (viêm đa vi mạch vi thể [MPA]). Hiện nay được xếp loại là viêm mạch liên quan ANCA.
 - PAN ở da (hoặc thể giới hạn) thường giới hạn ở lớp bì sâu và dưới da (SC), với các đặc điểm mô bệnh học đặc trưng của PAN. Có ít biểu hiện toàn thân, mặc dù có thể có đau cơ và bệnh lý thần kinh vận động ngoại biên (viêm đa dây thần kinh đơn độc) hoặc bệnh lý thần kinh cảm giác (2).
- Tên gọi khác: viêm quanh động mạch; viêm toàn bộ thành động mạch; viêm động mạch hoại tử.

DỊCH TẾ HỌC

Tỷ lệ mới mắc

- Tỷ lệ mới mắc từ 0 đến 1,6 ca trên một triệu người.
- Tuổi thường gặp: đỉnh ở thập kỷ thứ 5 đến 6; tỷ lệ mới mắc tăng theo tuổi.
- Tuổi trung bình lúc chẩn đoán là 50.
- Ưu thế ở nam giới.

Tỷ lệ hiện mắc

Hiếm gặp: tới 31 ca trên 1 triệu người trưởng thành (1).

NGUYÊN NHÂN VÀ SINH LÝ BỆNH

- Viêm hoại tử theo đoạn, xuyên thành, ở các động mạch cơ cở trung bình và nhỏ, kèm tăng sinh lớp nội mạc, huyết khối, và thiếu máu cục bộ ở cơ quan/mô đích được nuôi dưỡng bởi các mạch máu bị ảnh hưởng; hình thành phình mạch tại các chỗ phân nhánh mạch máu (2).
- PAN liên quan viêm gan B gây tổn thương mạch máu trực tiếp do sự nhân lên của virus hoặc lắng đọng phức hợp miễn dịch, kèm hoạt hóa bổ thể và phản ứng viêm tiếp theo (2).
- Đa số các trường hợp là vô căn; 20% liên quan đến nhiễm viêm gan B hoặc C.
- Ở bệnh nhân PAN kèm viêm gan B, kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg) đã được tìm thấy trong thành mạch máu bị tổn thương.

Di truyền

Các đột biến của adenosine deaminase 2 (ADA 2) đã được xác định trong các gia đình có PAN (1).

YẾU TỐ NGUY CƠ

Nhiễm viêm gan B > viêm gan C (với PAN ở da).

CÁC BỆNH LÝ THƯỜNG ĐI KÈM

- Viêm gan B (liên quan mạnh với PAN cổ điển).
- Viêm gan C (liên quan yếu hơn với PAN ở da).
- Bệnh bạch cầu tế bào tóc (hairy cell leukemia).
- 27 trường hợp PAN toàn thân sau tiêm vắc-xin viêm gan B.
- Minocycline (triệu chứng hết khi ngừng thuốc, tái phát nếu dùng lại).
- Các liên quan được ghi nhận qua từng ca bệnh với nhiễm CMV, amphetamine, và interferon.

CHẨN ĐOÁN

- Không có tiêu chuẩn chẩn đoán chính thức cho PAN (1),(2).
- Nghi ngờ PAN khi có:
 - Bệnh đa cơ quan cấp tính, đôi khi tối cấp, với giai đoạn tiền triệu tương đối ngắn (tức vài tuần đến vài tháng).
 - Phát ban da dạng viêm mạch kèm triệu chứng/dấu hiệu cảm giác-vận động.
 - Tăng huyết áp mới khởi phát kèm triệu chứng toàn thân.
 - Bệnh lý thần kinh cảm giác và/hoặc vận động không rõ nguyên nhân kèm triệu chứng toàn thân.
 - Nhiễm viêm gan B kèm bệnh đa cơ quan.

BỆNH SỬ

Triệu chứng phản ánh cơ quan cụ thể bị tổn thương (2).

- Triệu chứng toàn thân (sốt, sụt cân, mệt mỏi).
- Triệu chứng theo cơ quan
 - Yếu cơ khu trú/tê bì chi.
 - Đau cơ và đau khớp.
 - Phát ban (nốt, ban xuất huyết, lưới livedo).

- Đau bụng sau ăn tái diễn, cơn đau bụng do thiếu máu ruột (intestinal angina), buồn nôn, nôn, và xuất huyết.
- Thay đổi trạng thái tâm thần, đau đầu, viêm đa dây thần kinh đơn độc.
- Đau tinh hoàn/mào tinh hoàn, bàng quang thần kinh (hiếm).

KHÁM THỰC THỂ

Các dấu hiệu/diễn tiến phản ánh cơ quan cụ thể bị tổn thương (2).

- Hệ thần kinh ngoại biên: bệnh lý thần kinh ngoại biên, viêm đa dây thần kinh đơn độc.
- Thận: tăng huyết áp.
- Da: ban xuất huyết, mày đay, phát ban đa dạng, nốt dưới da (không thường gặp nhưng đặc trưng), lưới livedo; loét da sâu, đặc biệt ở chi dưới; hiện tượng Raynaud (hiếm); hoại tử đầu ngón (hiếm).
- Tiêu hóa: bụng ngoại khoa cấp; phản ứng dội, co cứng thành bụng, đau.
- Thần kinh trung ương: co giật, thay đổi trạng thái tâm thần, viêm gai thị.
- Phổi: dấu hiệu tràn dịch màng phổi—gõ đục; giảm rì rào phế nang.
- Tim: dấu hiệu suy tim sung huyết và/hoặc nhồi máu cơ tim—tiếng ngựa phi T3; viêm màng ngoài tim (tiếng cọ hiếm gặp).
- Tiết niệu-sinh dục: đau tinh hoàn/mào tinh hoàn (có thể giống xoắn tinh hoàn).
- Cơ xương khớp: viêm khớp (thường ở khớp lớn chi dưới).

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- Các thể viêm mạch khác (liên quan ANCA, như u hạt kèm viêm đa mạch [GPA—trước đây là u hạt Wegener], hội chứng Churg-Strauss, và MPA; ban xuất huyết Henoch-Schönlein, viêm mạch do thuốc, cryoglobulin máu, hội chứng Goodpasture).
- Bệnh Buerger.
- Lupus ban đỏ hệ thống (SLE).
- Bệnh thuyên tắc (u nhầy nhĩ, thuyên tắc cholesterol).
- Bệnh huyết khối (hội chứng kháng thể kháng phospholipid).
- Phình bóc tách động mạch.
- Hội chứng Ehlers-Danlos.
- Xơ cứng rải rác (đa xơ cứng), thoái hóa dạng tinh bột hệ thống.
- Nhiễm trùng (viêm nội tâm mạc bán cấp, nhiễm HIV, bệnh giun xoắn, các bệnh do rickettsia).
- Tổn thương calciphylaxis.
- Loạn sản xơ cơ.
- Sử dụng ergotamine.
- Ly giải lớp áo giữa động mạch theo đoạn (segmental arterial mediolysis).

XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN & GIẢI THÍCH KẾT QUẢ

- Không có bất thường xét nghiệm đặc hiệu. Xác định chẩn đoán bằng sinh thiết nếu có thể (3)[A].
- Chụp mạch máu (chụp mạch quy ước, CT mạch máu, hoặc MR mạch máu) có thể phát hiện các vi phình mạch và/hoặc hình ảnh chuỗi hạt (beading) ở các mạch máu phân nhánh.
- Tránh dùng thuốc cản quang khi có bệnh thận.

- Các bất thường xét nghiệm không đặc hiệu:
 - Tăng ESR và CRP.
 - Protein niệu nhẹ, tăng creatinine.
 - Kháng nguyên bề mặt viêm gan B dương tính ở 10–50%.
 - Kháng thể viêm gan C/RNA virus viêm gan C.
 - ANCA, anti-proteinase 3 (PR3), và anti-MPO âm tính. ANCA dương tính không ủng hộ chẩn đoán PAN.
 - Yếu tố dạng thấp có thể dương tính.
 - Thiếu máu do bệnh mạn tính (2),(3).

Xét nghiệm ban đầu (xét nghiệm máu, hình ảnh học)

Tìm bằng chứng bệnh toàn thân và loại trừ các nguyên nhân khác (2),(3):

- CBC (tăng tiểu cầu), ESR, và CRP (tăng) (3)[C].
- Sinh hóa: tăng creatinine/BUN (3)[C].
- Huyết thanh viêm gan B: thường dương tính; viêm gan C ít gặp hơn.
- Chức năng gan (LFTs): bất thường nếu có kèm viêm gan B, C, hoặc tổn thương đường mật-gan.
- Tổng phân tích nước tiểu: protein niệu/tiểu máu, thường không có trụ tế bào hoặc cặn niệu hoạt động (3)[C].
- ANA, cryoglobulin (3)[C].
- ANCA, anti-MPO, và anti-PR3 (3)[A].
- Nồng độ bổ thể (C3, C4).
- Hình ảnh chụp mạch cho thấy thay đổi dạng phình mạch/chuỗi hạt ở các động mạch nhỏ và trung bình.

Thủ thuật chẩn đoán/Khác

- Điện cơ và đo dẫn truyền thần kinh ở bệnh nhân nghi ngờ viêm đa dây thần kinh đơn độc. Nếu bất thường, cần nhắc sinh thiết thần kinh hiển ngoài (sural nerve).
- Sinh thiết động mạch/mô (nên ưu tiên phương pháp ít xâm lấn nhất).
- Sinh thiết da từ bờ vết loét; lấy cả lớp bì sâu và mỡ dưới da để đánh giá tổn thương động mạch cơ nhỏ (sinh thiết cắt trộn, không phải sinh thiết bấm) (2),(3).

Giải thích xét nghiệm

- Viêm hoại tử với hoại tử dạng fibrin ở các động mạch cơ nhỏ và trung bình; theo đoạn, thường ở các vị trí phân nhánh. Tiểu tĩnh mạch không bị ảnh hưởng trong PAN cổ điển.
- Viêm mao mạch/tổn thương nhu mô phổi khác do viêm mạch gợi ý mạnh đến một bệnh lý khác (PAN vi thể, GPA, hội chứng Churg-Strauss, hoặc bệnh kháng màng đáy cầu thận).
- Tổn thương cấp tính với thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính qua thành mạch vào vùng quanh mạch máu; hoại tử, huyết khối, và nhồi máu mô bị tổn thương.
- Giãn phình mạch, bao gồm cả bóc tách động mạch chủ.
- Dây thần kinh ngoại biên: 50–70% (viêm mạch hoại tử vasa nervorum).
- Mạch máu đường tiêu hóa: 50% (khi khám nghiệm tử thi) kèm hoại tử ruột; mạch máu túi mật và ruột thừa: 10%.
- Mạch máu cơ: 50%.

- Mạch máu tinh hoàn bị tổn thương ở nam giới có triệu chứng.
- Khác biệt chính so với các viêm mạch hoại tử khác là không hình thành u hạt và không ảnh hưởng đến tĩnh mạch cũng như động mạch phổi (2).

ĐIỀU TRỊ

BIỆN PHÁP CHUNG

Điều trị tích cực tăng huyết áp để phòng ngừa biến chứng (đột quỵ, nhồi máu cơ tim, suy tim).

THUỐC

Thuốc hàng thứ nhất

- Bệnh nặng (đe dọa tính mạng): corticosteroid (CS) (prednisone uống liều cao [1 mg/kg/ngày] hoặc methylprednisolone tĩnh mạch [0,5–1,0 g/ngày] trong 3 ngày, sau đó chuyển sang prednisone 1 mg/kg/ngày, và giảm liều dần theo đáp ứng) (3),(4)[A].
 - Chỉ 50% bệnh nhân đạt và duy trì lui bệnh với CS đơn thuần. Số còn lại cần thêm điều trị ức chế miễn dịch.
 - Cyclophosphamide tĩnh mạch (0,6 g/m² mỗi 2 tuần trong 3 liều, sau đó hằng tháng trong 4–12 tháng) phối hợp với CS: cải thiện tỷ lệ sống còn và giảm nhu cầu dùng steroid kéo dài trong PAN mức độ vừa/nặng (3),(4)[A].
 - Cyclophosphamide có nguy cơ vô sinh và ác tính.
 - Trao đổi huyết tương cho bệnh nặng kháng trị, như bệnh thận tiến triển (3)[A].
- Bệnh mức độ nhẹ hơn: CS đơn thuần ± các thuốc ức chế miễn dịch khác (azathioprine 2 mg/kg/ngày, methotrexate 20–25 mg/tuần, mycophenolate mofetil 2.000–3.000 mg/ngày). Đã có báo cáo sử dụng hydroxychloroquine (5 mg/kg/ngày) (3),(4)[A],(5)[C].
- PAN ở da: sử dụng thuốc kháng viêm không steroid, dapsone, và colchicine (3)[C].
- PAN liên quan viêm gan B: thuốc kháng virus, CS ngắn hạn, trao đổi huyết tương (1).
- Tocilizumab đã được báo cáo trong điều trị PAN kháng trị, âm tính với viêm gan B (6)[C].

Thuốc hàng thứ hai

- Không có liệu pháp hàng thứ hai được xác định rõ ràng cho PAN.
- Infliximab (3–5 mg/kg tĩnh mạch vào các tuần 0, 2, và 6, sau đó mỗi 4–8 tuần) và rituximab (1.000 mg tĩnh mạch vào ngày 0 và 14, sau đó mỗi 6 tháng HOẶC 375 mg/m² tĩnh mạch hằng tuần trong 4 tuần) được báo cáo qua các ca bệnh là có lợi trong PAN kháng trị (3)[C].

CÁC LIỆU PHÁP BỔ SUNG

- Ở bệnh nhân dùng cyclophosphamide tĩnh mạch, mercaptoethanesulfonate (mesna) giúp giảm tiếp xúc bàng quang với các chất chuyển hóa gây ung thư (3).
- Dự phòng viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (carinii) ở bệnh nhân dùng cyclophosphamide bằng trimethoprim-sulfamethoxazole (dùng dapsone 100 mg/ngày hoặc atovaquone 1.500 mg/ngày ở bệnh nhân không dung nạp/dị ứng) (3).

CÂN NHẮC VỀ NHẬP VIỆN, ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ VÀ CHĂM SÓC ĐIỀU DƯỠNG

Tùy thuộc vào mức độ và cơ quan cụ thể bị tổn thương.

CHĂM SÓC LIÊN TỤC

KHUYẾN CÁO THEO DÕI

Theo dõi bệnh nhân

- CBC, tổng phân tích nước tiểu, xét nghiệm chức năng thận và gan.
- Các chất phản ứng pha cấp (ví dụ: ESR, CRP) có thể giúp theo dõi mức độ hoạt động bệnh.
- Thang điểm Năm Yếu Tố (FFS) sửa đổi năm 2009 có thể dự báo tử vong và định hướng chiến lược điều trị. Bốn yếu tố được dùng trong đánh giá bệnh nhân PAN gồm tuổi, suy thận, tổn thương tim, và biểu hiện tiêu hóa. Yếu tố thứ năm, biểu hiện tai-mũi-họng, chỉ áp dụng cho bệnh nhân viêm mạch liên quan ANCA (1).
- Cần lưu ý:
 - Tác dụng phụ của thuốc ức chế miễn dịch.
 - Xuất hiện mụn của các khối u, đặc biệt là ung thư bàng quang ở bệnh nhân điều trị bằng cyclophosphamide (kiểm tra tổng phân tích nước tiểu hằng năm, tế bào học nước tiểu kèm đánh giá tiết niệu nếu có tiểu máu vi thể) (1).
 - Loãng xương do corticosteroid.

CHẾ ĐỘ ĂN

- Chế độ ăn ít muối (khi có tăng huyết áp).
- Chế độ ăn Địa Trung Hải để bảo vệ sức khỏe tim mạch.
- Chế độ ăn giàu canxi và vitamin D cho bệnh nhân đang dùng corticosteroid.

GIÁO DỤC BỆNH NHÂN

Trang web của ACR (American College of Rheumatology): <https://www.rheumatology.org>

TIỀN LƯỢNG

- Kết cục của PAN không điều trị thường xấu.
- Điều trị bằng steroid và thuốc gây độc tế bào giúp tăng tỷ lệ sống 5 năm lên 75–80% (2).
- Tỷ lệ sống cao hơn ở PAN liên quan viêm gan B nhờ sự ra đời của các thuốc kháng virus.
- Bệnh nhân có protein niệu, suy thận, tổn thương đường tiêu hóa, bệnh cơ tim, tổn thương thần kinh trung ương, hoặc tuổi >65 có tiên lượng xấu hơn.

BIẾN CHỨNG

- Tổn thương cơ quan đích do thiếu máu cục bộ.
- Biến chứng từ các thuốc ức chế miễn dịch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. De Virgilio A, Grego A, Magliulo G, et al. Polyarteritis nodosa: a contemporary overview. Autoimmun Rev. 2016;15(6):564–570.
2. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, et al; for French Vasculitis Study Group. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed

between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. Arthritis Rheum. 2010;62(2):616–626.

3. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al; for European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2009;68(3):310–317.

4. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al; for French Vasculitis Study Group. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: a prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. Arthritis Rheum. 2010;62(4):1186–1197.

5. Casian A, Sangle S, D'Cruz D. New use for an old treatment: hydroxychloroquine as a potential treatment for systemic vasculitis. Autoimmun Rev. 2018;17(7):660–664.

6. Krusche M, Ruffer N, Kötter I. Tocilizumab treatment in refractory polyarteritis nodosa: a case report and review of the literature. Rheumatol Int. 2019;39(2):337–344.

Tài liệu đọc thêm

Samson M, Puéchal X, Mouthon L, et al; for French Vasculitis Study Group. Microscopic polyangiitis and non-HBV polyarteritis nodosa with poor-prognosis factors: 10-year results of the prospective CHUSPAN trial. Clin Exp Rheumatol. 2017;35(1 Suppl 103):176–184.

XEM THÊM

Viêm gan B; Viêm gan C

MÃ BỆNH

ICD10

- M30.0 Viêm đa động mạch nút.
- M30.1 Viêm đa động mạch kèm tổn thương phổi [Churg-Strauss].
- M30.8 Các tình trạng khác liên quan đến viêm đa động mạch nút.

ĐIỂM LÂM SÀNG QUAN TRỌNG

- PAN là viêm mạch hoại tử ở các động mạch cơ sở nhỏ đến trung bình, không hình thành u hạt, không ảnh hưởng đến tĩnh mạch và động mạch phổi.
- Biểu hiện lâm sàng của PAN tùy thuộc vào cơ quan đích.
- Sinh thiết da tại bờ vết loét (lấy cả lớp bì sâu và mỡ dưới da) giúp tăng khả năng chẩn đoán.
- Cần kiểm tra huyết thanh viêm gan B và C.
- ANCA âm tính trong PAN cổ điển.
- Tại thời điểm chẩn đoán, thang điểm FFS sửa đổi có thể xác định tiên lượng và định hướng điều trị.
- Điều trị bao gồm sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch; lựa chọn thuốc tùy thuộc vào mức độ và độ nặng của bệnh.