

# BÁO CÁO CA LÂM SÀNG: VIÊM DA HÌNH ROI DO BLEOMYCIN TRÊN BỆNH NHÂN U LYMPHO HODGKIN

Nguyễn Thị Thu Hương<sup>1,✉</sup>, Đỗ Huyền Nga<sup>2</sup>, Lê Khánh Linh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện K

*Bleomycin là một loại kháng sinh chống ung thư có nguồn gốc Streptomyces Verticillus. Độc tính trên da của Bleomycin không thường gặp như độc tính trên phổi. Viêm da hình roi là một độc tính hiếm gặp nhưng đặc trưng, với tỉ lệ xuất hiện khoảng 8 - 22%. Sau đây, chúng tôi xin báo cáo một trường hợp viêm da hình roi do Bleomycin. Bệnh nhân nữ, 20 tuổi, vào viện vì hạch cổ to kèm sốt thất thường, gầy sút cân. Bệnh nhân được chẩn đoán: U lympho Hodgkin giai đoạn IVBS (gan, lách, xương, hạch ổ bụng) và bệnh nhân được điều trị phác đồ AVBD. Sau 2 chu kỳ, bệnh nhân phản nản về các tổn thương tăng sắc tố da ở vùng lưng và đùi. Một chẩn đoán viêm da hình roi do Bleomycin được thiết lập và bệnh nhân được điều trị tiếp phác đồ không có bleomycin. Viêm da hình roi do Bleomycin là một tác dụng phụ hiếm gặp. Phát hiện sớm các tác dụng phụ trên da của Bleomycin giúp các bác sĩ lâm sàng có chiến lược điều trị thích hợp cho bệnh nhân.*

**Từ khóa:** Viêm da hình roi do Bleomycin, U lympho Hodgkin.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho Hodgkin là bệnh lý ác tính hệ tạo huyết, nằm trong nhóm bệnh lý ung thư không thường gặp. Bệnh có tiên lượng bệnh tốt, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 33 năm.<sup>1</sup> U lympho Hodgkin được đánh giá là một trong những bệnh lý ác tính đáp ứng tốt với điều trị hóa chất, cùng với các thử nghiệm lâm sàng tiếp tục được thực hiện, dẫn tới tỉ lệ sống thêm tiếp tục được nâng cao. Tỉ lệ sống sót trên 5 năm của bệnh được cải thiện từ 71,8% trong giai đoạn từ 1975 - 1977 lên 87,6% trong giai đoạn 2003 - 2009.<sup>2</sup> ABVD vẫn được coi là phác đồ điều trị tiêu chuẩn cho U lympho Hodgkin, do ít độc tính trên hệ tạo huyết và hệ sinh dục.<sup>3,4</sup> Phác đồ ABVD gồm 4 thuốc: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazine. Mặc dù khá an toàn, nhưng những độc tính trên tim

mạch, trên phổi và da vẫn cần được lưu ý đến trong quá trình điều trị. Trong đó, phổi và da là hai cơ quan biểu hiện rõ nhất độc tính của Bleomycin do không có enzyme chuyển hóa thuốc tại mô.<sup>5</sup> Không giống như độc tính trên phổi được nhiều bác sĩ lâm sàng chú ý tới, độc tính trên da ít gặp hơn và ít được lưu ý. Tuy nhiên, độc tính trên da cũng là một tiêu chuẩn để dừng điều trị Bleomycin. Chúng tôi xin báo cáo một trường hợp lâm sàng trên bệnh nhân U lympho Hodgkin xuất hiện viêm da hình roi sau điều trị 2 chu kỳ ABVD. Đây cũng là trường hợp đầu tiên chúng tôi ghi nhận tác dụng phụ này trên bệnh nhân điều trị Bleomycin.

## II. BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ, 20 tuổi, tiền sử thiếu máu từ nhỏ, chưa phải truyền máu, PARA 0000. Bốn tháng nay, bệnh nhân xuất hiện sưng đau hạch cổ kèm gầy sút 5 kg/4 tháng, sốt thất thường. Bệnh nhân đi khám tại Bệnh viện K, chọc hút tế bào hạch bằng kim nhỏ: Theo dõi U lympho Hodgkin. Khám bệnh nhân lúc vào viện cho

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thu Hương

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: [nguyenhuong.onc@gmail.com](mailto:nguyenhuong.onc@gmail.com)

Ngày nhận: 21/07/2022

Ngày được chấp nhận: 20/08/2022

thấy bệnh nhân thể trạng gầy, PS = 2, hạch cổ 2 bên kích thước 3x4cm. Bệnh nhân đau âm ỉ vùng cột sống thắt lưng gây hạn chế vận động. Lách to độ 2, ấn đau. Do bệnh nhân không có bảo hiểm y tế nên chúng tôi tiến hành chụp cắt lớp vi tính cho bệnh nhân thay vì chụp PET/CT. Kết quả chụp cắt lớp vi tính cho thấy hình ảnh tổn thương đa cơ quan (gan, lách, xương, hạch ổ bụng), hình ảnh các ổ tiêu xương thân đốt sống xương chậu, xương ức. Bệnh nhân được sinh thiết hạch cổ cho kết quả: U lympho Hodgkin thể xơ nốt. Bệnh nhân được chẩn đoán: U lympho Hodgkin giai đoạn IVBS (gan, lách, xương, hạch ổ bụng, hạch cổ), IPS 4 điểm (Albumin 33,5 g/l, Hb 66 g/l, giai đoạn IV, bạch cầu lympho < 8%), Khorona 3 điểm (lymphoma, Hb < 10, TC > 350). Bệnh nhân được điều trị phác đồ ABVD bao gồm: Doxorubicin 25 mg/m<sup>2</sup> da ngày 1,15; Bleomycin 10 UI/m<sup>2</sup> da ngày 1,15; Vinblastin 6 mg/m<sup>2</sup> da ngày 1,15; Dacarbazine 375 mg/m<sup>2</sup> da ngày 1,15. Mỗi chu kỳ kéo dài 4 tuần. Bệnh nhân đã trải qua 2 chu kỳ ABVD với một số tác dụng không mong muốn mức độ nhẹ như buồn nôn, rụng tóc, mệt mỏi sau điều trị hoá chất. Sau 2 chu kỳ hoá chất, bệnh nhân được tiến hành chụp PET/CT đánh giá đáp ứng. Kết quả cho thấy hình ảnh nhiều tổn thương dạng đặc xương và khuyết xương ở nhiều vị

trí xương cột sống L3, L5, xương cụt, xương chậu 2 bên, tăng chuyển hoá FDG (SUVmax 12.8). Chưa phát hiện hạch to tăng chuyển hoá FDG. Điểm Deauville 4 điểm. Kết luận là bệnh đáp ứng một phần và chúng tôi quyết định chuyển điều trị phác đồ BEACOPDac cho bệnh nhân (dự kiến sau 2 chu kỳ đánh giá lại). Tuy nhiên, trước đợt BEACOPDac đầu tiên, bệnh nhân phàn nàn về những vết thâm ở vùng lưng và đùi (hình 1). Sau khi kiểm tra, chúng tôi thấy các ban dạng vệt, dải thẳng tăng sắc tố ở vùng lưng và đùi của cô ấy. Các ban này không ngứa, không đau rát. Bệnh nhân không có tiền sử ăn nấm lạ gần đây. Các thăm khám lâm sàng cũng không phát hiện thêm các tổn thương cơ khớp hoặc nhiễm trùng.

Chúng tôi chẩn đoán bệnh nhân có tình trạng viêm da hình roi do tác dụng phụ của Bleomycin. Tình trạng này được chẩn đoán hoàn toàn dựa vào tổn thương đặc trưng trên da trên nền bệnh nhân được điều trị bằng Bleomycin.

Trong phác đồ BEACOPDac có prednisolon 40 mg/m<sup>2</sup> da uống ngày 1 đến 14 nên chúng tôi không bổ sung thêm corticoid cho bệnh nhân để điều trị viêm da hình roi. Thêm vào đấy, bệnh nhân được điều trị phác đồ BEACOPDac mà loại bỏ Bleomycin.



**Hình 1. Hình ảnh các tổn thương tăng sắc tố dạng vạch trên lưng bệnh nhân**

Sau 2 chu kỳ BEACOPDac không có Bleomycin, các tổn thương trên da bệnh nhân có xu hướng mờ hơn và bệnh nhân cũng không gặp thêm các vấn đề khác trên da.

### III. BÀN LUẬN

Bleomycin là một loại kháng sinh chống ung thư có nguồn gốc *Streptomyces Verticillus*.<sup>6</sup> Thuốc được sử dụng trong điều trị U lympho Hodgkin, ung thư tế bào mầm của tinh hoàn, ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ. Bleomycin phân bố rộng khắp cơ thể và bị bất hoạt tất cả các cơ quan trừ da và phổi do ở đây không có các enzym hydrolase có vai trò trong việc chuyển hoá thuốc.<sup>5</sup> Không có enzym nên thuốc bị tích lũy, từ đó dẫn tới xơ phổi và các tác dụng không mong muốn khác nhau trên da.<sup>7</sup>

Viêm da hình roi là 1 tác dụng phụ hiếm gặp của thuốc. Case lâm sàng đầu tiên được mô tả lần đầu tiên vào năm 1970 bởi G Moulin. Bệnh biểu hiện bằng các vết tăng sắc tố dạng vạch như bị quất ở nhiều vùng trên cơ thể. Các nốt xuất huyết và mụn mủ có thể kết hợp với tổn thương này. Vị trí các tổn thương không đặc trưng, bệnh nhân có thể xuất hiện các ban ở mặt, lưng hoặc chân, tay.<sup>8</sup> Ngứa toàn thân là một tiền triệu được báo cáo trong nhiều trường hợp, tuy nhiên cũng có một số ít trường hợp không ngứa trước đó. Trong trường hợp này, bệnh nhân không hề xuất hiện triệu chứng ngứa trước khi xuất hiện các ban hình roi tại da.

Cơ chế bệnh sinh của viêm da hình roi chưa rõ ràng. Một số giả thuyết cho rằng có sự tăng hình thành sắc tố da cục bộ thứ phát sau viêm và do tác dụng phụ của Bleomycin.<sup>9</sup> Một số tác giả cho rằng các tổn thương dạng "vạch" là do bệnh nhân gãi làm trầy xước da và làm thuốc rò rỉ ra khỏi mạch máu. Tác động trực tiếp của Bleomycin lên các tế bào sừng gây nên các vết tăng sắc tố.<sup>10</sup> Sự xuất hiện của viêm da hình roi dường như không phụ thuộc vào liều lượng, đường dùng hoặc thể ung thư của bệnh

nhân. Một số giả thuyết đưa ra rằng hội chứng B xuất hiện ở bệnh nhân U lympho Hodgkin có thể là một yếu tố kích thích làm xuất hiện viêm da hình roi.<sup>11</sup> Thời điểm khởi phát rất thay đổi, diễn ra trong vòng từ vài giờ đến 9 tuần sau khi dùng thuốc, tần suất mắc viêm da hình roi do Bleomycin được ghi nhận trong khoảng 8 đến 22%.<sup>11</sup> Tình trạng tăng sắc tố này thường sẽ biến mất sau vài tháng sau khi ngừng thuốc Bleomycin.

Tiêu chuẩn chẩn đoán của viêm da hình roi do Bleomycin dựa hoàn toàn vào lâm sàng, bao gồm: Các tổn thương đặc trưng trên da trên bệnh nhân có sử dụng Bleomycin. Tổn thương da đặc trưng biểu hiện bằng các vết tăng sắc tố dạng vạch như bị quất ở nhiều vùng trên cơ thể, các nốt xuất huyết và mụn mủ có thể kết hợp với tổn thương này. Sinh thiết tổn thương da cho thấy các hình ảnh không đặc hiệu, thường có hiện tượng thâm nhiễm bạch cầu lympho, bạch cầu đoạn trung tính và bạch cầu đoạn ưa acid.

Viêm da hình roi cũng được báo cáo ở một số bệnh nhân được điều trị Peplomycin - 1 đồng phân của Bleomycin, Docetaxel, Bendamustin. Ngoài ra, tổn thương da cũng có thể gặp trên bệnh nhân dị ứng với nấm, bệnh Still, bệnh viêm da cơ hoặc bị nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch.<sup>12</sup>

Viêm da hình roi rất hiếm gặp, hiện tại chưa có tiêu chuẩn chẩn đoán cụ thể mức độ viêm da để có khuyến cáo cụ thể cách xử trí theo mức độ tổn thương. Đa số các chuyên gia hướng dẫn điều trị bằng kháng Histamin phối hợp corticoid tại chỗ và đường uống đối với các trường hợp nặng; hoặc theo dõi sát đối với các trường hợp tổn thương dạng vết roi đơn thuần. Trong những trường hợp nghiêm trọng cần phải ngừng Bleomycin.

### IV. KẾT LUẬN

Viêm da hình roi là một tác dụng không

mong muốn hiếm gặp nhưng đặc trưng của Bleomycin. Những bệnh nhân bị tổn thương da nghiêm trọng nên được ngừng Bleomycin và điều trị bằng kháng histamin kết hợp corticoid tại chỗ và toàn thân. Phát hiện sớm các tác dụng phụ trên da của Bleomycin giúp các bác sĩ lâm sàng có chiến lược điều trị thích hợp cho bệnh nhân.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Perez-Callejo D, Zurutuza L, Royuela A, Torrente M, Núñez B, Calvo V, Méndez M, Franco F, Brenes M A, Sánchez J C, Provencio M. Long-term follow up of Hodgkin lymphoma. *Oncotarget*. 2018;9(14):11638-11645. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24392>.
2. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, Alteri R, Robbins AS, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(4):252-271. <https://doi.org/10.3322/caac.21235>.
3. Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, Monconduit M, Thomas J, Burgers MJ, Noordijk EM, Tanguy A, Meerwaldt JH, Le Fur R. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: The H6 twin randomized trials from the European Organization for research and treatment of cancer lymphoma cooperative group. *J Clin Oncol*. 1993;11(11):2258-2272. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.11.2258>.
4. Kadin M, Rathore B. Hodgkin's lymphoma therapy: Past, present, and future. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(17):2891-2906. <https://doi.org/10.1517/14656566.2010.515979>.
5. Mowad Cm, Nguyen Tv, Elenitsas R, Leyden Jj. Bleomycin-induced flagellate dermatitis: A clinical and histopathological review. *Br J Dermatol*. 1994;131(5):700-702. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1994.tb04986.x>.
6. Shumer SM, O'Keefe EJ. Bleomycin in the treatment of recalcitrant warts. *J Am Acad Dermatol*. 1983;9(1):91-96. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(83\)70112-x](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(83)70112-x).
7. Bleomycin and the skin. Yamamoto. *British Journal of Dermatology*; 2006. Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2006.07474.x> (accessed 2022-07-19).
8. Chen YB, Rahemtullah A, Breeden E, Hochberg EP. Bleomycin-induced flagellate erythema. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007;25(7):898-900. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.7691>.
9. Biswas. Bleomycin induced flagellate erythema: Revisiting a unique complication. <https://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2013;volume=9;issue=3;spage=500;epage=503;aulast=Biswas> (accessed 2022-07-20).
10. Vennepureddy A, Siddique MN, Odaimi M, Terjanian T. Bleomycin-induced flagellate erythema in a patient with Hodgkin's lymphoma - A case report and review of literature. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2016;22(3):556-560. <https://doi.org/10.1177/1078155215580468>.
11. Ziemer M, Goetze S, Juhasz K, Elsner P. Flagellate dermatitis as a Bleomycin-specific adverse effect of cytostatic therapy: A clinical-histopathologic correlation. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(1):68-76. <https://doi.org/10.2165/11537080-000000000-00000>.
12. Turan Erkek E, Karaali C N, Yılmaz G, Gültürk E. Bleomycin-induced flagellate dermatitis. *Turk J Hematol*. 2019;36(2):138-140. <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2019.2018.0317>.

## Summary

### CASE REPORT: BELOMYCIN-INDUCED FLAGELLATE ERYTHEMA IN HODGKIN LYMPHOMA

Bleomycin is an anticancer antibiotic derived from *Streptomyces Verticillus*. Cutaneous toxicities are less common than pulmonary side effects. Flagellate erythema is a rare rash but specific for Bleomycin treatment with an incidence rate of approximately 8 - 22%. A 20-year-old female patient was admitted to hospital with enlarged cervical lymph nodes, fever and weight loss. The patient was diagnosed as stage IVBS Hodgkin Lymphoma (liver, spleen, bone, abdominal lymph nodes) and treated with ABVD regimen. After 2 cycles, she complained of hyperpigmented lesions on the her back and thighs. A diagnosis of Bleomycin-induced flagellate erythema was established and consequently, bleomycin was withheld from the treatment regimen. Bleomycin-induced flagellate erythema is a rare side effect. Early detection of Bleomycin skin side effects helps clinicians develop appropriate treatment strategies for patients.

**Keywords:** Bleomycin-induced flagellate erythema, Hodgkin lymphoma.