

CASE REPORT: CUTANEOUS LEUKOCYTOCLASTIC VASCULITIS DUE TO ANTI-TUBERCULOSIS MEDICATIONS AT NATIONAL LUNG HOSPITAL IN 2023

Nguyen Manh The*, Nguyen Kim Cuong, Dinh Van Luong

National Lung Hospital - No 463 Hoang Hoa Tham, Ba Dinh, Hanoi, Vietnam

Received: 19/02/2024

Revised: 09/03/2024; Accepted: 25/03/2024

ABSTRACT

Introduction: Anti-tuberculosis drug-associated cutaneous adverse reactions are common in the treatment of tuberculosis. Cutaneous adverse reactions commonly encountered include: Morbilliform rash, exfoliative dermatitis, urticaria, psoriasiform drug eruption, lichenoid eruption, toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome... However, cutaneous leukocytoclastic vasculitis (LCV) due to anti-tuberculosis medications is a rare adverse reaction.

Objective: This article aims to report a case of cutaneous LCV due to anti-tuberculosis medications. The primary goals include contributing to scientific data, as well as sharing insights into the diagnostic and treatment processes.

Case report: We describe a 70-year-old male diagnosed with pulmonary tuberculosis, treated with a regimen including rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol. After 1 month of treatment, the patient developed multiple purpuric papules in the extremities. Histopathological results from skin biopsy were consistent with leukocytoclastic vasculitis. The skin lesions gradually resolved after discontinuation of tuberculosis medications and treatment with corticosteroids and antihistamines. Each tuberculosis medication was reintroduced every 4 days. Purpuric papules recurred when the patient rechallenged pyrazinamide at a dose of 500 mg and after that, rifampicin at a dose of 450 mg.

Discussion: The discussion focuses on the epidemiology, the etiology and the treatment of LCV. In this case, we report about how we can diagnose LCV in this case by pathology and provocation test.

Conclusion: This is a rare case of cutaneous leukocytoclastic vasculitis due to rifampicin and pyrazinamide.

Keywords: Cutaneous leukocytoclastic vasculitis; rifampicin; pyrazinamide; pulmonary tuberculosis.

*Corresponding author

Email address: Nguyen.manhthe0304@gmail.com

Phone number: (+84) 986420898

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD3.1107>



BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP VIÊM MẠCH HỦY BẠCH CẦU TRÊN DA DO THUỐC LAO TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG NĂM 2023

Nguyễn Mạnh Thế*, Nguyễn Kim Cương, Đinh Văn Lượng

Bệnh viện Phổi Trung Ương - 463 Hoàng Hoa Thám, Ba Đình, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 19/02/2024

Chỉnh sửa ngày: 09/03/2024; Ngày duyệt đăng: 25/03/2024

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tác dụng phụ trên da do thuốc lao là một tác dụng phụ thường gặp trong điều trị bệnh lao. Các phản ứng trên da hay gặp như: Hồng ban dạng sởi, hồng ban đa dạng, mề đay, viêm da bong vảy, lichenoid, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Steven Johnson... Tuy nhiên, viêm mạch hủy bạch cầu trên da (cutaneous leukocytoclastic vasculitis) do thuốc lao là một phản ứng hiếm gặp.

Mục tiêu: Chúng tôi báo cáo ca bệnh LCV trên da hiếm gặp do thuốc chống lao với hi vọng góp tiếng nói của mình trong thống kê y học, cũng như chia sẻ kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị bệnh lý hiếm gặp này.

Báo cáo ca bệnh: Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 70 tuổi, được chẩn đoán mắc lao phổi, phác đồ điều trị bao gồm: Rifampicin, isoniazid, pyrazinamid và ethambutol. Sau 2 tháng điều trị, bệnh nhân xuất hiện nhiều ban xuất huyết ở cẳng chân và bàn tay hai bên. Kết quả mô bệnh học khi sinh thiết da phù hợp với viêm mao mạch hủy bạch cầu. Tổn thương trên da mất dần sau khi dừng thuốc lao và điều trị bằng corticoid cùng thuốc kháng histamin. Từng loại thuốc lao được dùng lại sau mỗi 4 ngày. Ban xuất huyết lần lượt xuất hiện trở lại khi bệnh nhân dùng pyrazinamid liều 500mg, và sau đó dùng rifampicin liều 450 mg.

Bàn luận: Bàn luận về dịch tễ, căn nguyên, điều trị LCV. Chúng tôi phân tích cách chẩn đoán ca bệnh này dựa trên mô bệnh học và test kích thích.

Kết luận: Đây là trường hợp viêm mạch hủy bạch cầu trên da hiếm gặp do rifampicin và pyrazinamid.

Từ khóa: Viêm mạch hủy bạch cầu, rifampicin, pyrazinamid, lao phổi.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm mạch hủy bạch cầu (leukocytoclastic vasculitis - LCV) là tình trạng viêm các mạch máu nhỏ, hay gặp trên da và ruột; đây là thuật ngữ mô bệnh học, bao gồm các đặc điểm sau: (1) sự có mặt của bạch cầu nằm bên trong và xung quanh thành mạch, với dấu hiệu hủy bạch cầu (bạch cầu vỡ thành các mảnh vụn nhỏ); (2) hoại tử dạng sợi fibrinoid (lắng đọng fibrin bên trong và quanh thành mạch); (3) dấu hiệu phá hủy thành mạch và mô xung quanh (hồng cầu thoát mạch, tế bào biểu mô bị phá hủy) [1].

Về dịch tễ, tỉ lệ mắc mới hàng năm LCV dao động 15-38 trường hợp trên một triệu dân, trong khi tỉ lệ hiện mắc khoảng 2,7 đến 2,97 trên một triệu dân [2]. Tại Mỹ, một nghiên cứu trên diện rộng ước tính tỉ lệ mắc mới LCV có bằng chứng sinh thiết là 4,5 trên 100.000 người-năm (95% CI 3,5-5,4) [3].

Nhiễm trùng và sử dụng thuốc là 2 căn nguyên hay gặp hàng đầu [4]. LCV thứ phát sau nhiễm trùng hay gặp nhất nhiễm trùng đường hô hấp trên do liên cầu, ngoài ra một số căn nguyên nhiễm trùng khác như mycobacterium, staphylococcus aureus, chlamydia, seisseria và HIV. Viêm gan B, viêm gan C, giang

*Tác giả liên hệ

Email: Nguyen.manhthe0304@gmail.com

Điện thoại: (+84) 986420898

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD3.1107>

mai cũng có thể dẫn đến LCV. LCV có thể là biến chứng sau dùng một số thuốc, thường từ 1 đến 3 tuần sau dùng thuốc, bao gồm: Beta-lactam, erythromycin, clindamycin, vancomycin, sulfonamides, furosemide, allopurinol, NSAID, amiodarone, thiazide, phenytoin, chẹn beta, ức chế TNF-alpha, ức chế chọn lọc serotonin, metformin, warfarin, valproic acid... Thuốc điều trị bệnh lao hiếm khi gây ra LCV [3]. Một số bệnh ác tính như u lympho, leukemia, ung thư phổi, ung thư đường tiêu hóa; một số bệnh toàn thân như bệnh ở mô liên kết (Lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Sjogren), bệnh lý Behcet, viêm khớp dạng thấp, ban Henoch-Schonlein... cũng có thể gây LCV [5].

Corticoid được sử dụng rộng rãi trong điều trị LCV với liều khởi đầu tương đương prednisolone 0,5-1 mg/kg/ngày, sau đó giảm liều dần. Một số lựa chọn khác có thể áp dụng trong trường hợp nghi ngại tác dụng phụ do dùng corticoid như colchicine, dapsone, hoặc hydroxychloroquine.

Mục tiêu: Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân LCV hiếm gặp sau khi dùng thuốc lao một tháng với biểu hiện các nốt xuất huyết xuất hiện tại cẳng chân, bàn chân và bàn tay hai bên, với hi vọng góp tiếng nói của mình trong thống kê y học, cũng như chia sẻ kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị bệnh lý hiếm gặp này.

2. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam 70 tuổi nhập viện vì xuất hiện nốt xuất huyết ở cẳng chân, bàn chân, bàn tay hai bên. Bệnh nhân có tiền sử sốt xuất huyết cách 1 năm, không có tiền sử dị ứng. Bệnh nhân đã được chẩn đoán lao phổi có bằng chứng vi khuẩn học 1 tháng trước đó (AFB đờm âm tính, Xpert MTB/Rif dương tính mức độ rất thấp và

không kháng với rifampicin), phác đồ điều trị thuốc lao bao gồm: Rifampicin 450 mg, isoniazid 300 mg, pyrazinamid 1200 mg và ethambutol 800 mg. Sau 1 tháng điều trị, bệnh nhân có biểu hiện ngứa rải rác, đồng thời nốt xuất huyết lần lượt xuất hiện ở cẳng chân, bàn chân, bàn tay hai bên. Một số nốt xuất huyết xuất hiện đơn lẻ, một số tạo thành mảng đám (Hình 1). Bệnh nhân không có biểu hiện sốt, không đau nhức các khớp.

Kết quả cắt lớp vi tính ngực cho thấy thùy trên hai phổi có một số nốt đặc kèm dày vách liên tiểu thùy. Kết quả một số xét nghiệm được chỉ định: số lượng bạch cầu máu ngoại vi 8,82 G/L, nồng độ hemoglobin 8.7 g/dL, số lượng tiểu cầu 143 G/L, CRP 22,6 mg/L. Các chỉ số đông máu cơ bản (PT, INR, aPTT), chức năng gan, thận trong giới hạn bình thường. Nồng độ IgA, IgE, IgG, IgM bình thường (tương ứng 114 mg/dL, 363 IU/ml, 1381 mg/dL, 142 mg/dL). Tổng phân tích nước tiểu không phát hiện bất thường. Xét nghiệm HbsAg, anti-HCV, anti-HIV âm tính. Kết quả nuôi cấy vi khuẩn lao âm tính sau 1 tháng điều trị.

Chúng tôi tiến hành một số xét nghiệm khác để chẩn đoán phân biệt với những nguyên nhân gây ra ban xuất huyết, với kết quả: Xét nghiệm test Dengue NS1Ag âm tính, Dengue IgG dương tính, Dengue IgM âm tính; kháng thể kháng nhân (ANA) âm tính, kháng thể kháng DNA (anti-dsDNA) âm tính.

Sinh thiết da tại vị trí ban xuất huyết, mô bệnh học được thực hiện tại khoa Giải phẫu bệnh, bệnh viện Da liễu Trung ương. Kết quả cho thấy thượng bì không có tổn thương; trung bì có hình ảnh xâm nhập bạch cầu đơn nhân và bạch cầu ái toan quanh mạch, thoát hồng cầu, một số mao mạch có thành dày, tế bào nội mô sưng phồng (Hình 3).



Hình 1. Nốt xuất huyết xuất hiện ở cẳng chân, bàn chân, bàn tay hai bên sau dùng thuốc lao



Hình 2. Cắt lớp vi tính ngực của bệnh nhân

Tại thời điểm vào viện, bệnh nhân được dùng các thuốc chống lao, điều trị bằng methylprednisolone tĩnh mạch liều 2 mg/kg/ngày trong 7 ngày đầu, kết hợp với diphenhydramine đường tĩnh mạch, các ban xuất huyết cải thiện, sau đó chuyển sang methylprednisolone liều 1 mg/kg/ngày trong 7 ngày tiếp theo. Bệnh nhân hết ngứa, các tổn thương nốt và ban xuất huyết giảm và mờ dần, không để lại sẹo.

Sau khi các tổn thương trên da thuyên giảm, chúng tôi bắt đầu cho bệnh nhân test kích thích lần lượt từng loại thuốc chống lao isoniazid, ethambutol, pyrazinamid, và rifampicin, mỗi loại thuốc được tăng dần liều trong mỗi

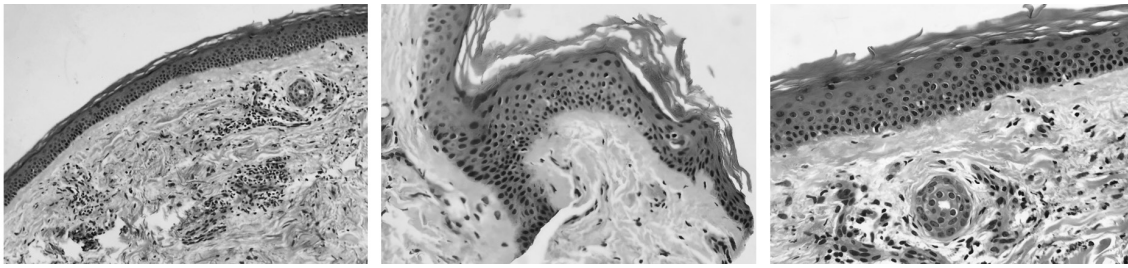
4 ngày. Bệnh nhân dung nạp tốt với isoniazid liều 300 mg và ethambutol liều 800 mg mà không xuất hiện tác dụng phụ nào. Tuy nhiên, khi dùng đến pyrazinamid 500mg, bệnh nhân tái xuất hiện các nốt ban xuất huyết trên cẳng chân hai bên sau khoảng 3 tiếng thực hiện test kích thích. Chúng tôi dừng pyrazinamid, cho bệnh nhân dùng thêm methylpredisolon liều 1 mg/kg/ngày kết hợp với diphenhydramine đường tĩnh mạch trong 7 ngày. Sau khi nốt xuất huyết mờ dần, chúng tôi tiếp tục cho bệnh nhân dùng rifampicin, mặc dù vậy, bệnh nhân tái xuất hiện nốt xuất huyết ở cẳng chân hai bên ở liều 450mg (Bảng 1).

Bảng 1. Thời điểm xuất hiện triệu chứng và liều lượng test kích thích của từng thuốc chống lao

Thuốc	Ngày nằm viện	Liều	Triệu chứng
Ethambutol	15	100mg	Không
Ethambutol	16	200mg	Không
Ethambutol	17	400mg	Không
Ethambutol	18	800mg	Không
Isoniazid	19	50mg	Không
Isoniazid	20	100mg	Không
Isoniazid	21	150mg	Không
Isoniazid	22	300mg	Không
Pyrazinamid	23	250mg	Không
Pyrazinamid	21	500mg	Nốt xuất huyết
Rifampicin	28	50mg	Không
Rifampicin	29	100mg	Không
Rifampicin	30	300mg	Không
Rifampicin	31	450mg	Nốt xuất huyết

Với tình trạng xuất hiện tác dụng phụ do pyrazinamid và rifampicin, chúng tôi quyết định phác đồ điều trị thay thế bao gồm streptomycin 750 mg/ngày, isoniazid 300 mg/ngày, ethambutol 800 mg/ngày và levofloxacin

750 mg/ngày. Không có tác dụng phụ nào xuất hiện sau đó. Đền thời điểm hiện tại, sau 3 tháng điều trị, bệnh nhân dung nạp với phác đồ, vị trí da tổn thương không để lại sẹo.



Hình 3. Mô bệnh học mảnh sinh thiết da tại vị trí nốt xuất huyết ở cẳng chân phù hợp với LCV

3. BÀN LUẬN

Tác dụng phụ trên da do thuốc chống lao được ghi nhận ở khoảng 5% bệnh nhân lao. Các biểu hiện trên da hay gặp bao gồm ngứa, mề đay, dát sần, nốt, ban đỏ. LCV trên da là một phản ứng hiếm gặp [6]. Các tổn thương trên da thường sẽ cải thiện khi dùng thuốc. Mối liên quan giữa viêm mạch và thuốc lao lần đầu tiên được mô tả vào năm 1967 [7]. Có hai loại viêm mạch có liên quan tới bệnh lao phổi: (1) viêm mạch là biểu hiện của bệnh lao phổi và (2) viêm mạch do thuốc chống lao gây ra (thường do rifampicin) [8].

Lao phổi có biểu hiện của viêm mạch do vi khuẩn lắng đọng trực tiếp trên thành mạch. Tuy nhiên, nếu không có sự có mặt trực tiếp của vi khuẩn trên thành mạch, phức hợp miễn dịch có nguồn gốc từ kháng thể kháng protein của vi khuẩn lao sẽ gây ra tình trạng viêm mạch, giả thuyết này gặp ở 56% số bệnh nhân mắc lao phổi hoạt động [9]. Ban trên da do lao có thể do phản ứng quá mẫn với vi khuẩn lao sau khi vi khuẩn lan theo đường máu và hình thành nên phản ứng viêm ở bất kỳ nơi nào trên cơ thể. Về mô bệnh học, ban do lao là phản ứng viêm hạt, có hoại tử và gây ra viêm mạch. Tổn thương ban trên da thường hết dần sau khi điều trị bệnh lao.

Trên ca bệnh của chúng tôi, các nốt xuất huyết xuất hiện thành đám, mảng trong quá trình điều trị lao là một phản ứng hiếm gặp, đòi hỏi phải chẩn đoán loại trừ các căn nguyên thường gặp trước khi nghĩ tới tác dụng phụ do thuốc. Khả năng viêm mạch do sự có mặt trực tiếp của vi khuẩn trên thành mạch, hoặc ban do phản ứng quá mẫn có thể loại trừ, do các nốt xuất huyết xuất hiện sau khi bệnh nhân dùng thuốc lao được 1 tháng. Hơn nữa, ở thời điểm viêm mạch xuất hiện, nuôi cấy vi khuẩn lao đã âm tính. Bệnh nhân của chúng tôi nhập viện ở thời điểm dịch bệnh sốt xuất huyết đang bùng phát mạnh. Bệnh nhân đã mắc sốt xuất huyết cách đó 1 năm, gần đây không có biểu hiện sốt và các xét nghiệm liên quan không cho thấy tình trạng sốt xuất huyết đang hoạt động. Chính vì vậy, sốt xuất huyết có thể được loại trừ ở tình huống này. Ngoài ra, xét nghiệm công thức máu, đông máu cơ bản không hướng tới căn nguyên

xuất huyết do giảm tiểu cầu hoặc các bệnh lý rối loạn đông máu; các xét nghiệm bệnh lý tự miễn âm tính cũng không hướng tới căn nguyên do nhóm bệnh lý này.

Một số nghiên cứu đã nhắc đến mối liên quan giữa rifampicin và viêm mạch [10]. Tổn thương trên da thường mất đi sau khi dùng thuốc. Joo-Hee Kim và cộng sự đã báo cáo một ca bệnh LCV do rifampicin và pyrazinamid tại Hàn Quốc vào năm 2010, với nhận định rằng kháng thể kháng thuốc lao là căn nguyên bệnh sinh của tình trạng viêm mạch [11]. Kumutnart C và cộng sự báo cáo ca bệnh LCV hình khuyết do thuốc lao tại Thái Lan năm 2013 [12]. Pyrazinamid được cho là ít gây ra tình trạng viêm mạch hơn so với rifampicin, tuy nhiên ở Hàn Quốc và một số quốc gia phương Tây, tác dụng phụ trên da do pyrazinamid lại cao hơn một số thuốc chống lao khác. Bệnh nhân của chúng tôi xuất hiện các nốt xuất huyết khi dùng thuốc, giảm đi khi tạm dừng và tái xuất hiện khi sử dụng lại. Các nguyên nhân gây viêm mạch trên bệnh nhân này hầu hết đã được loại trừ, các triệu chứng lâm sàng, kết quả sinh thiết da và thời điểm xuất hiện triệu chứng đều hướng tới LCV do rifampicin và pyrazinamid.

Một số yếu tố nguy cơ gây tác dụng phụ trên da ở mức độ nặng như tuổi cao, nữ giới, đái tháo đường, tiền sử điều trị lao trước đó, tiền sử viêm gan. Tuổi cao trên 60 và người châu Á có liên quan đến tình trạng kém dung nạp rifampicin và pyrazinamid [13]. Bệnh nhân của chúng tôi có 2 yếu tố nguy cơ: Người châu Á và tuổi trên 60.

Dựa trên các chẩn đoán loại trừ, chúng tôi quyết định tiến hành sinh thiết da với kết quả mô bệnh học hướng tới LCV, điều trị ban đầu đáp ứng tốt với corticoid toàn thân. Chúng tôi báo cáo ca bệnh LCV trên da do rifampicin và pyrazinamid được xác định bằng sinh thiết da và test kích thích, với mục đích chia sẻ kinh nghiệm tiếp cận chẩn đoán và điều trị nốt xuất huyết xuất hiện trên da trên bệnh nhân đang điều trị bệnh lao.

4. KẾT LUẬN

LCV là tác dụng phụ hiếm gặp ở bệnh nhân điều trị bệnh lao với biểu hiện nốt xuất huyết xuất hiện trên da. Các bác sĩ cần nhận biết loại tổn thương da không điển hình này và chỉ định sinh thiết da sớm để chẩn đoán xác định bệnh. Điều trị corticoid toàn thân có thể làm giảm mức độ tổn thương cho bệnh nhân LCV. Mặc dù hiếm gặp, rifampicin và pyrazinamid có thể được coi là căn nguyên gây ra LCV.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] JA Carlson, The histological assessment of cutaneous vasculitis, *Histopathology*, 56(1), 2010, p. 3-23.
- [2] G Haugeberg, R Bie, A Bendvold et al., Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: A retrospective study, *Clin Rheumatol*, 17(5), 1998, p. 364-8.
- [3] A Arora, DA Wetter, TM Gonzalez-Santiago et al., Incidence of leukocytoclastic vasculitis, 1996 to 2010: A population-based study in Olmsted County, Minnesota, *Mayo Clin Proc*, 89(11), 2014, p. 1515-24.
- [4] GL Fekete, L Fekete, Cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with erlotinib treatment: A case report and review of the literature, *Exp Ther Med*, 17(2), 2019, p. 1128-1131.
- [5] X Li, J Xia, M Padma et al., Cutaneous leukocytoclastic vasculitis as the first manifestation of malignant syphilis coinfecting with human immunodeficiency virus, *J Cutan Pathol*, 46(5), 2019, p. 393-395.
- [6] WC Tan, CK Ong, SC Kang et al., Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line anti-tuberculous drugs, *Med J Malaysia*, 62(2), 2007, p. 143-6.
- [7] WE Parish, EL Rhodes, Bacterial antigens and aggregated gamma globulin in the lesions of nodular vasculitis, *Br J Dermatol*, 79(3), 1967, p. 131-47.
- [8] M Carvalho, RL Dominoni, D Senchechen et al., Cutaneous leukocytoclastic vasculitis accompanied by pulmonary tuberculosis, *J Bras Pneumol*, 34(9), 2008, p. 745-8.
- [9] NM Johnson, MW McNicol, EJ Burton-Kee et al., Circulating immune complexes in tuberculosis, *Thorax*, 36(8), 1981, p. 610-7.
- [10] CH Chan, YW Chong, AJ Sun et al., Cutaneous vasculitis associated with tuberculosis and its treatment, *Tubercle*, 71(4), 1990, p. 297-300.
- [11] JH Kim, JI Moon, JE Kim et al., Cutaneous leukocytoclastic vasculitis due to anti-tuberculosis medications, rifampin and pyrazinamide, *Allergy Asthma Immunol Res*, 2(1), 2010, p. 55-8.
- [12] Kumutnart C, Wanjarus R, Kunlawat T, Annular leukocytoclastic vasculitis associated with anti-tuberculosis medications: A case report, *Journal of Medical Case Reports*, 7(1), 2013, p. 34.
- [13] T Schaberg, K Rebhan, H Lode, Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis, *Eur Respir J*, 9(10), 1996, p. 2026-30.