

# **Báo cáo trường hợp bệnh nhân dùng timolol 0,5% điều trị viêm quanh móng và dạng u hạt nhiễm khuẩn trên bệnh nhân sử dụng thuốc kháng EGFR**

## **A case report on treating paronychia and pyogenic granuloma-like lesion on a patient receiving epidermal growth factor receptor inhibitor therapy with timolol 0.5%**

Vũ Thu Trang, Bùi Thị Thanh,  
Nguyễn Lan Anh, Nguyễn Thị Quỳnh Trang

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*

### **Tóm tắt**

Tổn thương viêm quanh móng (paronychia) và tổn thương dạng u hạt nhiễm khuẩn (pyogenic granuloma-like lesion) là một trong những tác dụng không mong muốn thường gặp dễ nhận biết trong khi điều trị bằng những thuốc kháng EGFR; những độc tính này gây ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh và ảnh hưởng đến việc tuân thủ sử dụng các thuốc kháng đích. Đã có nhiều phương pháp điều trị được lựa chọn với những tỷ lệ thành công khác nhau. Trong số các chiến lược điều trị gần đây sử dụng corticoid mức độ mạnh được lựa chọn cho tổn thương viêm quanh móng để giảm các yếu tố viêm tại chỗ. Tuy nhiên, kiểm soát tổn thương dạng u hạt nhiễm khuẩn thường phức tạp hơn, phương pháp phẫu thuật, dùng phenol hiệu quả không cao và có độ xâm lấn nhất định. Gần đây thuốc bôi tại chỗ ức chế receptor  $\beta$  adrenergic đã được sử dụng như một lựa chọn thay thế đặc biệt hiệu quả với những bệnh nhân ung thư không thích hợp cho các thủ thuật xâm lấn. Chúng tôi báo cáo trường hợp lâm sàng bệnh nhân sử dụng timolol maleate eye drop 0,5% bôi 2 lần/ngày tại các tổn thương viêm quanh móng và tổn thương dạng u hạt nhiễm khuẩn trên bệnh nhân sử dụng thuốc kháng EGFR trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ. Bệnh nhân phục hồi tốt sau 8 tuần điều trị và không có tái phát tổn thương sau 12 tuần.

*Từ khóa:* Thuốc kháng EGFR, viêm quanh móng, u hạt nhiễm khuẩn, thuốc bôi ức chế beta adrenergic.

### **Summary**

Paronychia and pyogenic granuloma-like lesions are among the most noticeably undesirable side effects on patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitor (EGFR). These badly affect the patients' quality of life as well as their compliance with targeted therapies. There have been a number of treatments, with different chance of success, for this. Among the current strategies, high-potency topical corticosteroids are a well-known treatment option, especially for paronychia, targeting the inflammatory component of such lesions. However, managing pyogenic granuloma-like lesion is often more complicated. Nail plate avulsion and phenol chemical matricectomy are not highly effective and display some degree of invasiveness. Recently, topical  $\beta$ -blockers seem to be promising alternatives to treat

---

*Ngày nhận bài: 29/11/2021, ngày chấp nhận đăng: 27/12/2021*

*Người phản hồi: Vũ Thị Trang, Email: bsvtrang0807@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*

patients with cancer who might be unsuitable candidates for an invasive procedure. This report centres on a clinical case of a patient receiving anti-EGFR monoclonal antibody therapy for his non small cell lung cancer and applying timolol 0.5% to his paronychia and pyogenic granuloma-like lesions twice a day. The patient recovered well after 8 weeks of treatment and there was no recurrence of lesions after 12 weeks.

**Keywords:** Epidermal growth factor, paronychia adverse event, pyogenic granuloma, topical beta-blockers.

## 1. Đặt vấn đề

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor - thụ thể với yếu tố tăng trưởng biểu bì, tên gọi khác: ErbB-1 hay HER1 ở người) là 1 thành viên của gia đình các thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF family) gồm 4 loại thụ thể Tyrosine Kinases đã được biết đến hiện nay: HER1 (EGFR - ErbB-1), HER2/neu (ErbB-2), HER3 và HER4 [2]. Thụ thể này được biểu lộ trên bề mặt của nhiều loại tế bào biểu mô và có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của nhiều loại ung thư. Thuốc kháng EGFR thuộc nhóm thuốc điều trị đích (targeted therapies) được chấp nhận cho điều trị một số khối u ác tính như ung thư phổi không tế bào nhỏ. Hiện nay, liệu pháp nhắm đích EGFR trong điều trị ung thư có 2 nhóm. Nhóm các kháng thể đơn dòng: Có ái lực mạnh với vị trí gắn phối tử ở phần ngoại bào EGFR dẫn đến cạnh tranh với các yếu tố tăng trưởng, ngăn cản chúng gắn và hoạt hoá EGFR. Thuốc điển hình nhóm này gồm: Cetuximab, panitumumab, nimotuzumab. Nhóm các thuốc ức chế EGFR tyrosine kinase (EGFR TKIs): Các phân tử nhỏ EGFR TKIs gắn vào vị trí đặc hiệu tại vùng nội bào (hoạt tính tyrosine kinase) của EGFR. Nhóm này gồm 3 thế hệ: Thế hệ 1 (Erlotinib, gefitinib); thế hệ 2 (Afatinib, dacomitinib), thế hệ 3 Osimertinib.

Những tác dụng phụ trên da và phần phụ của da khi sử dụng thuốc điều trị đích rất thường gặp trên cả 2 nhóm kháng thể đơn dòng và nhóm ức chế EGFR TKIs; đặc biệt nhóm ức chế EGFR TKIs chiếm 45-100% [2]. Các biểu hiện trên da gồm: Phát ban sẩn mụn mủ dạng trứng cá hay gặp nhất (60-94%), khô da (4-38%), ngứa (16-60%), phản ứng tăng nhạy cảm da (2-3%), viêm quanh móng có thể kết hợp với tổn thương dạng u hạt quanh móng (10-15%), viêm niêm mạc miệng (2-36%), tóc khô mỏng dễ gãy [2]... Tổn thương đặc biệt trên móng thường sau dùng thuốc từ 4-8 tuần, vị trí tổn

thương có thể đồng thời móng tay và móng chân nhưng thường gặp nhất là tổn thương quanh móng ngón chân [3]. Giai đoạn sớm của móng là bản móng chậm phát triển, sưng đỏ, phù nề các bờ bên hoặc bờ tự do móng, có thể kèm theo hoặc đơn độc tăng sinh mô hạt dạng u hạt nhiễm khuẩn trên một số bệnh nhân với biểu hiện khối u ở cạnh móng màu đỏ, bóng, hình tròn hoặc hình bầu dục, bề mặt thương tổn giống quả dâu hoặc miếng thịt sống được cắt nhỏ [3]. Bệnh nhân thường đau nhức nhiều, tại chỗ các tổn thương dạng u hạt nhiễm khuẩn thường loét và chảy máu khó kiểm soát và tái diễn [2]. Tổn thương ảnh hưởng nhiều đến hoạt động hàng ngày của người bệnh, việc giảm liều thậm chí ngừng điều trị có thể cần cân nhắc với những trường hợp nặng do vậy có thể ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị. Gần đây các chiến lược để kiểm soát các tác dụng phụ trên móng còn thiếu, cơ bản đều dựa trên kinh nghiệm lâm sàng của bác sĩ hoặc dựa theo các nghiên cứu thử nghiệm [3]. Điều trị viêm quanh móng thường sử dụng: Kháng sinh bôi hoặc uống thường ưu tiên kháng sinh nhạy cảm với *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (Dicloxacillin, cephalixin), bôi corticoid mức độ mạnh (theo phân độ mức độ corticoid của châu Âu), kháng sinh chống nấm nếu có bội nhiễm nấm, chích rạch dẫn lưu mủ với trường hợp viêm quanh móng có tạo ổ abscess [5]. Các phương pháp điều trị có thể áp dụng với tổn thương U hạt nhiễm khuẩn: Phẫu thuật (cắt bỏ, nạo tổn thương bằng curret, laser, Cryotherapy) thường áp dụng với tổn thương lớn; tiêm xơ bằng ethanolamine oleate hoặc polidocanol tuy nhiên dễ gây hoại tử da; một số loại thuốc bôi như bạc nitrate, phenol, imiquimod thường dùng cho u hạt nhiễm khuẩn kích thước nhỏ (thường quanh móng tay) để gây kích ứng, nóng bỏng, hoại tử da [5]. Gần đây thuốc bôi chẹn beta giao cảm như propranolol và timolol đã được sử dụng như một phương pháp điều trị không xâm nhập và đã có kết quả trên một số nghiên cứu đặc biệt trên nhóm

bệnh nhân sử dụng các loại thuốc kháng EGFR TKs mà không có bất cứ tác dụng phụ nào trên toàn thân và tại chỗ.

## 2. Trường hợp lâm sàng

Bệnh nhân nam, 48 tuổi có tiền sử đái tháo đường typ II, được chẩn đoán: Ung thư biểu mô tuyến thùy trên phổi trái xâm lấn thành ngực trái, phá hủy xương sườn 6, 7, 8 trái, di căn hạch trung thất 2 bên, giai đoạn IVa (T3N3M1a)/EGFR dương tính, exon 19. Bệnh nhân bắt đầu điều trị thuốc đích Giotrif 30mg (Afatinid) 1 viên/ngày từ tháng 06/2020. Sau dùng thuốc 6 tuần bệnh nhân xuất hiện sưng nóng đỏ đau quanh móng ngón chân (ngón 1, 2 bàn chân 2 bên) hai cạnh bên móng ngón chân 1 nổi khối viêm đỏ, tổn thương phát triển nhanh trong vài tuần đầu sau đó chậm dần, bề mặt

đỏ tươi, dễ chảy máu khi va chạm, có lúc lét chảy mủ lẫn máu, đau nhức khi đi lại. Bệnh nhân đã dùng kháng sinh uống và bôi nhiều đợt, tổn thương giảm sau đó tái phát. Từ tháng 06/2020 bệnh nhân đã được điều trị bằng dung dịch timolol maleate eye drop 0,5% tra vào vùng cạnh bên các móng tổn thương 2 lần/ngày mỗi bên 3 giọt trong 2 tháng. Sau 3 tuần điều trị bệnh nhân đã giảm đau nhức nhiều, các đợt chảy máu giảm dần, tổn thương viêm quanh móng ổn định. Sau 2 tháng điều trị các tổn thương dạng u hạt nhiễm khuẩn cạnh móng đã thu nhỏ kích thước, hết chảy máu và không đau nhức. Chúng tôi theo dõi tình trạng tổn thương móng không tái phát sau 3 tháng và không có bất cứ tác dụng phụ toàn thân hay tại chỗ nào, bệnh nhân vẫn tiếp tục duy trì liều thuốc uống kháng EGFR.



Trước điều trị



Sau 1 tháng điều trị



Sau 3 tháng điều trị

**Hình 1.** Hình ảnh tổn thương tại các thời điểm

## 3. Bàn luận

Những độc tính trên da liên quan đến việc sử dụng thuốc kháng EGFR còn tiếp tục được nghiên cứu nhưng các giả thuyết đều cho rằng có sự liên quan đến sự phá vỡ chức năng trung gian của EGFR trong quá trình phát triển biểu bì, đặc biệt trên các tế bào đáy biểu bì [2]. Thụ thể EGFR có mặt nhiều trên các tế bào sừng thượng bì và lớp ngoài nang lông; EGFR đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển bình thường các chức năng của da và phần phụ của da. Ức chế EGFR dẫn đến các tế bào sừng tăng phân hóa, tăng quá trình chết tự nhiên của tế bào (apoptosis) cuối cùng dẫn đến giảm độ dày thượng bì, giảm tính toàn vẹn hàng rào bảo vệ da [3].

Cơ chế bệnh sinh của tổn thương móng trên bệnh nhân dùng thuốc kháng EGFR được cho rằng do thượng bì mỏng đi và biến đổi hàng rào bảo vệ da nên những chấn thương tại chỗ hoặc sự tác động của cạnh móng dẫn đến phản ứng như phản ứng vật lạ xâm nhập cơ thể. Tại chỗ quanh móng khi bị kích thích giải phóng trung gian viêm và thu hút tế bào viêm [5], các loại vi khuẩn và nấm thường gây tổn thương thứ phát hay gặp nhất là *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* [3]. U hạt nhiễm khuẩn còn có tên gọi khác là u hạt giãn mạch (granuloma telangiectaticum) hoặc u mạch dạng thùy của mao mạch (lobular capillary angioma). Hình ảnh mô bệnh học điển hình của u

hạt nhiễm khuẩn là tập hợp dạng thù các mạch máu nằm trong cấu trúc mô bị viêm. Mặc dù tên gọi u hạt nhiễm khuẩn có gợi ý đến yếu tố nhiễm khuẩn tuy nhiên cơ chế bệnh sinh của bệnh hiện còn chưa rõ, nhiều yếu tố kích thích tăng sinh tân mạch, kích thích phát triển tế bào nội mạch như VEGF (vascular endothelial growth factor), decorin, yếu tố sao chép (pATF2, pATF3) đã phát hiện tại tổn thương. Căn nguyên gây u hạt nhiễm khuẩn: Chấn thương được xem như yếu tố kích hoạt hình thành tổn thương; ngoài ra một số loại thuốc như retinol, ức chế EGFR, ức chế BRAF, etoposide, cyclosporin, tacrolimus, docetaxel, ức chế HIV protease [3]. Thuốc ức chế beta không chọn lọc với cơ chế ức chế thụ cảm thể beta adrenergic trên các tế bào biểu mô nội mạch, sự đối kháng này có tác dụng co mạch, ức chế hoạt động của yếu tố phát triển nội mạch VEGF, yếu tố phát triển nguyên bào sợi bFGF, ức chế sản sinh NO, kích hoạt quá trình apoptosis của tế bào [3]. Dựa trên những cơ chế này sự cải thiện tổn thương U hạt nhiễm khuẩn trên bệnh nhân dùng thuốc kháng EGFR đã được mong chờ có hiệu quả. Chúng tôi đã tham khảo một số nghiên cứu lâm sàng đánh giá hiệu quả sử dụng thuốc bôi tại chỗ timolol điều trị tổn thương viêm quanh móng và dạng u hạt nhiễm khuẩn trên bệnh nhân được điều trị EGFR. Tiêu chuẩn đánh giá tổn thương của chúng tôi và các nghiên cứu đều tương tự nhau với 3 mức độ căn cứ vào tổn thương lâm sàng, triệu chứng chảy máu và triệu chứng cơ năng (đau) [1, 4, 5].

**Đáp ứng hoàn toàn:** Là mất toàn bộ tổn thương, hết đau, không chảy máu

**Đáp ứng một phần:** Được xem như bệnh nhân chỉ cải thiện được một trong ba tiêu chuẩn trên

**Không đáp ứng:** Không đáp ứng bất cứ tiêu chuẩn cải thiện tổn thương, tình trạng chảy máu và đau nhức tại chỗ.

Theo nghiên cứu của Pietro Sollena và cộng sự, đánh giá 25 tổn thương trên 9 bệnh nhân được điều trị bằng thuốc kháng EGFR (21 tổn thương dạng u hạt nhiễm khuẩn, 4 tổn thương viêm quanh móng) bằng timolol gel 0,5%, 2 lần/ngày trong 30 ngày (có băng bịt). Kết quả 13/25 (51%) khỏi hoàn toàn, 9/25 (36%) đáp ứng một phần, 3/25 (13%) không đáp ứng. Bệnh nhân không tái phát tổn thương sau 7,1

tháng theo dõi [6]. Nghiên cứu Cubiro trên 10 bệnh nhân (9 trường hợp sau dùng thuốc kháng EGFR) có 27 tổn thương viêm quanh móng và dạng u hạt nhiễm khuẩn cũng dùng timolol 0,5% gel 2 lần/ngày trong 4 tuần. Kết quả 25/27 tổn thương đáp ứng hoàn toàn (15 tổn thương u hạt nhiễm khuẩn, 10 tổn thương viêm quanh móng); đáp ứng một phần trên 1 bệnh nhân (2 tổn thương dạng u hạt nhiễm khuẩn) [1]. Nghiên cứu Sibaud trên 13 bệnh nhân cũng sử dụng phương pháp điều trị tương tự với các nghiên cứu trên nhưng kết quả kém hơn 2/13 trường hợp đạt đáp ứng hoàn toàn, 6/13 đáp ứng một phần, 5/13 trường hợp không đáp ứng [7]. Mặc dù kết quả từ các nghiên cứu là khác nhau nhưng các nghiên cứu đều cho thấy hiệu quả thường đáp ứng tốt hơn với các tổn thương tại quanh móng ngón tay hơn tổn thương tại ngón chân. Điều này được cho rằng do thiếu các dạng tá dược có khả năng ngấm tốt hơn dạng gel như cream nên nồng độ tập trung thuốc qua lớp biểu bì dày hơn tại móng chân có thể không đầy đủ [6]. Đa số các bệnh nhân đều có đáp ứng hoàn toàn hoặc đáp ứng một phần và không có bất kỳ tác dụng không mong muốn nào được ghi nhận. Bệnh nhân của chúng tôi sử dụng timolol maleate 0,5% dạng dung dịch (do ở Việt Nam hiện chỉ có dạng bào chế này) dù khả năng thẩm thấu qua da không được nhiều như các tá dược khác nhưng thời gian điều trị của chúng tôi kéo dài hơn 1 tháng so một số nghiên cứu nên có thể tác dụng điều trị tốt hơn. Bệnh nhân sau 3 tuần sử dụng đã hết đau hoàn toàn, u hạt nhiễm khuẩn thu nhỏ dần, không chảy máu, không có biểu hiện tái phát trong 3 tháng sau điều trị.



**Hình 2.** Dung dịch timolol maleate eye drop 0,5%

#### 4. Kết luận

Tổn thương viêm quanh móng và dạng u hạt nhiễm khuẩn khi sử dụng thuốc kháng EGFR tương

đối thường gặp, ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống của người bệnh đôi khi ảnh hưởng đến chất lượng điều trị cần giảm liều với trường hợp tổn thương nghiêm trọng. Các phương pháp điều trị gần đây phẫu thuật thường không phù hợp với bệnh nhân ung thư, bôi corticoid hoạt tính mạnh đã được sử dụng từ lâu như sự lựa chọn đầu tiên khi xuất hiện tác dụng phụ này, tuy nhiên ít hiệu quả trên tổn thương u hạt nhiễm khuẩn phát triển quá mức. Thuốc bôi ức chế beta adenergic với những cơ chế ức chế các yếu tố kích thích tăng sinh mạch, gây co mạch đã có hiệu quả trên những tổn thương này. Các nghiên cứu sử dụng thuốc dù mẫu còn ít, thời gian theo dõi chưa kéo dài, chưa có liều điều trị chuẩn, kết quả còn khác biệt tuy nhiên đa số nghiên cứu đã cho thấy thuốc phần lớn có cải thiện với những tổn thương viêm quanh móng và dạng u hạt nhiễm khuẩn đặc biệt tại vị trí quanh móng ngón tay và không có bất cứ tác dụng không mong muốn nào.

#### Tài liệu tham khảo

1. Cubiró X, Planas-Ciudad S, Garcia-Muret MP, et al(2018) *Topical timolol for paronychia and pseudopyogenic granuloma in patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitors and capecitabine*. JAMA Dermatol 154(1): 99-100 doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.4120.
2. David Ball, Giorgio Scagliotti (2014) *The IASLC thoracic oncology*. Management of toxicities of targeted therapies: 490-500.
3. Moise L Levy (2020) *Pyogenic granuloma (lobular capillary hemangioma) uptodate*.
4. Mendelsohn J, Baselga J (2003) *Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer*. J Clin Oncol 21(14): 2787-2799.
5. Normanno N, de Luca A, Bianco C et al (2006) *Epidermal growth factor receptor EGFR signaling in cancer*. 2-16 doi.org/10.1016/j.gene.2005.10.018.
6. Pietro Sollena, Maria Mannio (2019) *Efficacy of topical beta-blocker in the management of EGFR-inhibitor induced paronychia and pyogenic granuloma-like lesion: Case series and review of literature*. Drugs in context 2019 8: 212613 doi.org: 10.7573/dic.212613.
7. Sibaud V, Casassa E, D'Andrea M (2019) *Are topical beta-blockers really effective "in real life" for targeted therapy-induced paronychia*. Support Care Cancer 27(7): 2341–2343. doi.org/10.1007/s00520-019-04690-8.