

HỘI CHỨNG STEVENS - JOHNSON VÀ LYELL DO CARBAMAZEPIN, ALLOPURINOL, THUỐC ĐÔNG Y VÀ CÁC ALLELE HLA - B LIÊN QUAN

Trần Thị Huyền^{1,2,✉}, Phạm Đình Hòa^{1,2}, Nguyễn Hoàng Phương³, Phạm Thị Lan^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội,

²Bệnh viện Da liễu Trung ương,

³Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai

*Carbamazepin, allopurinol và thuốc đông y là các thuốc hay gặp nhất gây hội chứng Stevens - Johnson (SJS) và Lyell (hay hoại tử thượng bì nhiễm độc - TEN) ở Việt Nam. Nghiên cứu này mô tả các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và xác định allele HLA - B ở các bệnh nhân SJS/TEN do ba thuốc trên, từ tháng 11/2017 tới tháng 10/2019 tại Bệnh viện Da liễu Trung ương và Bệnh viện Bạch Mai. Có 49 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, định typ HLA - B theo phương pháp PCR - SSO. Nhóm bệnh nhân SJS/TEN do thuốc đông y, có diện tích da bị tổn thương rộng hơn, thời gian từ khi dùng thuốc tới khi khởi phát bệnh dài hơn, tỷ lệ thương tổn niêm mạc thấp hơn so với nhóm SJS/TEN do carbamazepin và allopurinol. Trong số 34 bệnh nhân được định typ HLA - B, 13 bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin đều mang allele HLA - B*15:02; 13 bệnh nhân SJS/TEN do allopurinol đều mang allele HLA - B*58:01, 6/8 bệnh nhân SJS/TEN do thuốc đông y mang allele HLA - B*51:02. Allele này có thể đóng vai trò quan trọng trong SJS/TEN do thuốc đông y.*

Từ khóa: hội chứng Stevens - Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, carbamazepin, allopurinol, thuốc đông y, allele HLA - B, PCR - SSO

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Stevens - Johnson (Stevens - Johnson syndrome, SJS) và hội chứng Lyell (hay hoại tử thượng bì nhiễm độc - toxic epidermal necrolysis, TEN) là các phản ứng cấp tính, hiếm gặp nhưng nặng, đe dọa tính mạng, tỷ lệ tử vong có thể lên tới 30%¹. Các thương tổn da chính của SJS/TEN là hoại tử thượng bì, bọng nước, vết trợt, ban, dát đỏ thẫm trên da, các hình bia bắn không điển hình bằng phẳng với da lành. Các niêm mạc bị trợt, loét, hoại tử. Ở giai đoạn đầu, các triệu chứng không đặc hiệu, giống cảm cúm như mệt mỏi, sốt, đau họng, khó chịu ở mắt. Các cơ quan nội

tạng có thể bị ảnh hưởng từ ít tới nhiều². Trước đây, SJS và TEN được xem là hai bệnh khác nhau. Ngày nay, do có các đặc điểm chung về lâm sàng, cận lâm sàng, căn nguyên và bệnh sinh nên SJS và TEN được xếp vào một phổ bệnh, chỉ khác nhau về diện tích da bị bóc tách, hoại tử.^{2,3}

Cơ chế bệnh sinh của SJS/TEN chưa thật sự rõ ràng nhưng có sự tham gia của các tế bào miễn dịch, các protein gây độc, một số cytokin, chemokin⁴. Ngoài ra, một số nghiên cứu chứng minh vai trò của kháng nguyên bạch cầu người (human leukocyte antigen, HLA) với SJS/TEN do một số thuốc nhất định. Ví dụ, có mối liên quan giữa HLA - B*15:02 với SJS/TEN do carbamazepin, HLA - B*58:01 với SJS/TEN do allopurinol; HLA - B*57:01 với SJS/TEN do abacavir⁵. Khi vào cơ thể, thuốc sẽ gắn với các peptid nội sinh, tạo thành phức

Địa chỉ liên hệ: Trần Thị Huyền,

Bộ môn Da liễu, Trường Đại học Y Hà Nội,

Email: drhuyentran@gmail.com;

Ngày nhận: 14/4/2020

Ngày được chấp nhận: 11/5/2020

hợp kháng nguyên, gắn lên HLA đặc hiệu trên tế bào keratin. Sau đó phức hợp thuốc - HLA sẽ gắn lên thụ thể đặc hiệu trên lympho T. Các tế bào lympho T gây độc, tế bào diệt tự nhiên được hoạt hóa sẽ sinh ra các protein gây độc (granulysin, granzym B, perforin), làm các tế bào keratin ở da chết theo chương trình, hoại tử da diện rộng⁶.

Ở Việt Nam, đã có các nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng chung của SJS/TEN⁷, mối liên quan giữa allele HLA - B và dị ứng thuốc nặng (SJS/TEN, hội chứng tăng nhạy cảm do thuốc, hội chứng DRESS) do carbamazepin⁸ we observed a high incidence of carbamazepine (CBZ và allopurinol⁹. Các kết quả cho thấy carbamazepin, allopurinol và thuốc đông y là những nguyên nhân hay gặp nhất của SJS/TEN ở người Việt Nam⁷. Việc sàng lọc các allele HLA có nguy cơ cao giúp đề phòng SJS/TEN và các dị ứng thuốc nặng xảy ra. Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mô tả các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và xác định các allele HLA - B ở các bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin, allopurinol và thuốc đông y.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu được tiến hành trên 49 bệnh nhân SJS/TEN điều trị nội trú tại Bệnh viện Da liễu Trung ương và Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 11/2017 tới tháng 10/2019.

Tiêu chuẩn chẩn đoán: Chẩn đoán SJS, TEN hay overlap SJS/TEN dựa theo tiêu chuẩn Bastuji - Garin như sau³ Stevens - Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis, we needed to define criteria for classifying the cases and standardize the collection of data so that cases could be reliably diagnosed according to this classification. Based on review of case

histories and photographs of patients, a group of experts proposed a classification based on the pattern of erythema multiforme - like lesions (categorized as typical targets, raised or flat atypical targets, and purpuric macules: 1) SJS với thương tổn bóc tách thượng bì (bong nước, trợt da) dưới 10% diện tích cơ thể, các dát đỏ, ngứa, hình bia bắn không điển hình bằng phẳng với da lành; 2) Overlap SJS/TEN khi diện tích bóc tách thượng bì từ 10 - 30%; 3) TEN khi thương tổn bóc tách thượng bì chiếm trên 30% diện tích cơ thể.

Tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu: Bệnh nhân SJS/TEN do allopurinol, carbamazepin và thuốc đông y.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân nhiễm HIV; không đồng ý tham gia nghiên cứu; không có mẫu lưu máu toàn phần đạt chất lượng để làm xét nghiệm HLA - B độ phân giải cao.

2. Phương pháp

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, có hồi cứu trên một số mẫu máu được lưu giữ. Các bệnh nhân được thu thập thông tin chung, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tiền sử dùng thuốc trong vòng hai tháng trước khi khởi phát SJS/TEN. Xác định thuốc nghi ngờ gây dị ứng theo sơ đồ ALDEL (ALgorithm of Drug causality in Epidermal Necrolysis: sơ đồ xác định nguyên nhân do thuốc trong hoại tử thượng bì).¹⁰ Các tiêu chí quan trọng là: thời gian từ khi dùng thuốc tới khi xuất hiện thương tổn đầu tiên; có tiền sử dị ứng với thuốc đó hoặc thuốc khác cùng nhóm; nguy cơ gây SJS/TEN của thuốc theo các nghiên cứu bệnh - chứng trước đó. Thuốc được xác định là nghi ngờ gây dị ứng khi có tổng số điểm từ 4 trở lên theo sơ đồ ALDEN. Nếu bệnh nhân dùng nhiều thuốc thì thuốc có điểm cao hơn được xác định là tác nhân gây dị ứng. Xét nghiệm HLA - B độ phân giải cao được thực hiện theo phương pháp PCR - SSO (polymerase chain reaction - sequence specific

oligonucleotide) tại Viện Huyết học và Truyền máu Trung ương.

Bệnh nhân được xem là sốt nếu nhiệt độ $\geq 37,5\%$ (đo bằng nhiệt kế điện tử ở nách), tăng men gan nếu AST > 40 UI/L và/hoặc ALT > 40 UI/L; hạ bạch cầu nếu số lượng bạch cầu < 4 G/L; rối loạn chức năng thận nếu có tăng urea máu ($> 8,3$ mmol/L) và/hoặc tăng creatinin máu (> 120 mmol/L) và/hoặc protein niệu dương tính. Ngày khởi phát là ngày bệnh nhân xuất hiện thương tổn niêm mạc hoặc bong nước trên da. Thời điểm tái tạo thượng bì là khi da lành hoàn toàn, không còn vết trợt. Ước lượng diện tích thương tổn da theo quy luật số 9.

Xử lý số liệu theo phần mềm SPSS 16.0. Các biến số được thể hiện dưới dạng trung

bình, độ lệch, giá trị nhỏ nhất, giá trị lớn nhất, tỷ lệ phần trăm, tần số. Các test thống kê được sử dụng là: t - test để so sánh hai trung bình cho các biến có phân bố chuẩn, test χ^2 hoặc test chính xác Fisher dùng để so sánh hai tỷ lệ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nếu $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu viên đảm bảo thực hiện quy trình phù hợp với tuyên ngôn Helsinki về đạo đức trong nghiên cứu. Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức về nghiên cứu y sinh, Trường Đại học Y Hà Nội theo quyết định số 04NCS17/HĐĐĐ - ĐHYHN, ngày 08 tháng 02 năm 2018. Các bệnh nhân tham gia được giải thích về quy trình, mục tiêu nghiên cứu và ký vào bản chấp thuận tham gia nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

Có 16 bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin, 16 bệnh nhân SJS/TEN do allopurinol và 17 bệnh nhân SJS/TEN do thuốc đông y tham gia vào nghiên cứu. Tất cả các bệnh nhân đều là dân tộc Kinh. Đặc điểm của các bệnh nhân được thể hiện ở bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm của các bệnh nhân SJS/TEN (n = 49)

Đặc điểm	Carbamazepin (n = 16)	Allopurinol (n = 16)	Đông y (n = 17)
Tuổi			
$\Delta \pm$ SD (năm)	43,9 \pm 16,8*	58,1 \pm 14*	52,7 \pm 15
Khoảng (năm)	19 - 69	30 - 77	25 - 77
Giới, n (%)			
Nam	10 (62,5)	15 (93,8)**	4 (23,5)
Nữ	6 (37,5)	1 (6,2)	13 (76,5)
Thời gian từ khi dùng thuốc tới khi khởi phát			
$\Delta \pm$ SD (ngày)	20,3 \pm 16,7	16 \pm 6,3	23,1 \pm 14,3
Khoảng (ngày)	7 - 60	7 - 30	10 - 60
Thể bệnh, n (%)			
SJS	10 (62,5)	12 (75)	2 (11,8)
TEN	6 (37,5)	4 (25)	15 (88,2)***

Đặc điểm	Carbamazepin (n = 16)	Allopurinol (n = 16)	Đồng y (n = 17)
Diện tích thương tổn da $\Delta \pm SD$ (%)	27,1 \pm 31,6	21,4 \pm 31	64 \pm 28,4***
Khoảng (%)	2 - 90	2 - 90	8 - 100
Số ngày nằm viện	12,3 \pm 2,5 8 - 16	13,4 \pm 6 5 - 25	18,6 \pm 6,2*** 10 - 30

SD: standard deviation (độ lệch chuẩn)

SJS: Stevens - Johnson syndrome (hội chứng Stevens - Johnson)

TEN: toxic epidermal necrolysis (hoại tử thượng bì nhiễm độc)

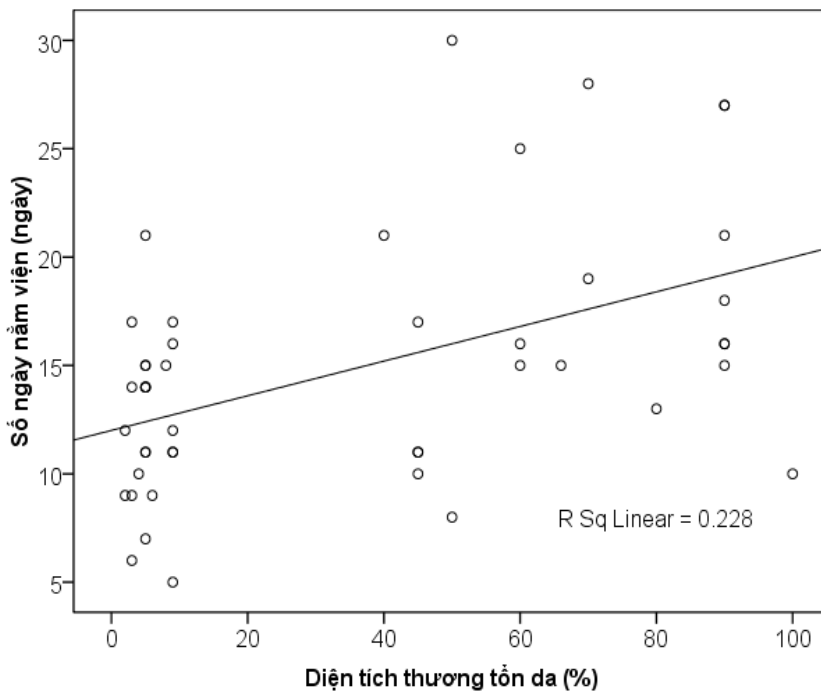
*So sánh nhóm carbamazepin và nhóm allopurinol: $p < 0,05$. **So sánh nhóm allopurinol với hai nhóm còn lại, $p < 0,05$. ***So sánh nhóm đồng y với nhóm carbamazepin và allopurinol: $p < 0,05$. Các so sánh khác (không đánh dấu) có $p > 0,05$.

Tuổi trung bình của các bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin (43,9 tuổi) thấp hơn so với các bệnh nhân SJS/TEN do allopurinol (58,1 tuổi, $p < 0,05$). Tuổi trung bình của các bệnh nhân SJS/TEN do thuốc đồng y là 52,7, khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm do carbamazepin và allopurinol. Tỷ lệ nam giới ở nhóm SJS/TEN do allopurinol cao hơn so với nhóm do carbamazepin (93,8% so với 62,5%, $p < 0,05$) và nhóm do thuốc đồng y (93,8% so với 23,5%, $p < 0,05$). Thời gian trung bình từ khi dùng thuốc đồng y cho tới khi khởi phát SJS/TEN là 23,1 ngày, dài hơn so với nhóm bệnh nhân do allopurinol (16 ngày) và carbamazepin (20,3 ngày), tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tỷ lệ TEN trong nhóm do đồng y là 88,2%, cao hơn so với nhóm do allopurinol (37,5%) và do carbamazepin (25%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Diện tích thương tổn da trung bình của

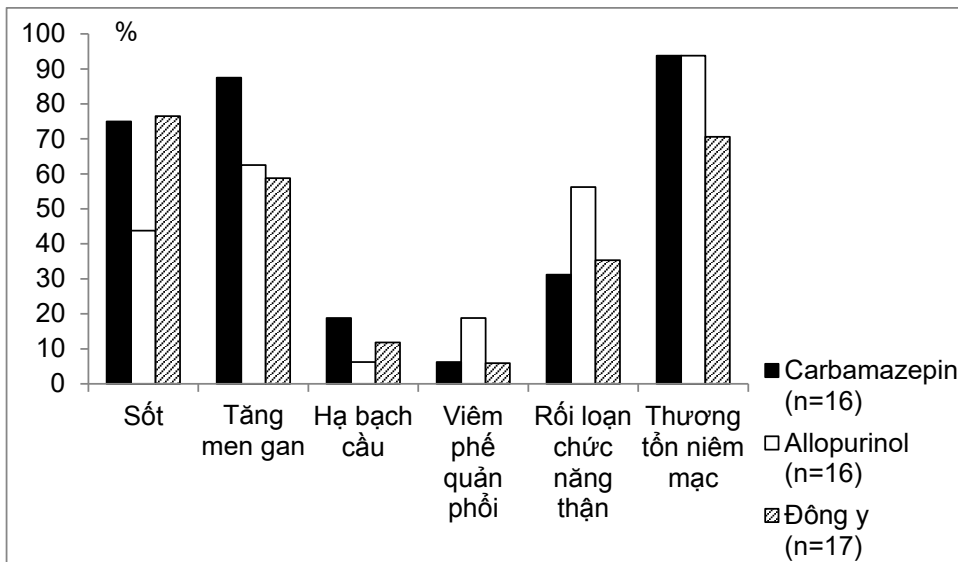
nhóm SJS/TEN do thuốc đồng y (64%) cao hơn so với nhóm do carbamazepin (27,1%) và do allopurinol (21,4%) với $p < 0,05$. Số ngày nằm viện trung bình của nhóm SJS/TEN do thuốc đồng y (18,6 ngày) cao hơn so với nhóm do carbamazepin (12,3 ngày) và do allopurinol (13,4 ngày) với $p < 0,05$. Có mối tương quan đồng biến mức độ trung bình giữa diện tích thương tổn da với thời gian nằm viện ($r = 0,48$; $p = 0,001$) (biểu đồ 1).

Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng khác của ba nhóm được thể hiện ở biểu đồ 2. Tỷ lệ có sốt cao nhất ở nhóm SJS/TEN do allopurinol (43,8%), tỷ lệ tăng men gan cao nhất ở nhóm carbamazepin (87,5%), tỷ lệ viêm phế quản phổi (18,8%) và rối loạn chức năng thận (56,2%) của nhóm allopurinol cao hơn nhóm carbamazepin và thuốc đồng y. Tỷ lệ có thương tổn niêm mạc của nhóm SJS/TEN do thuốc đồng y (70,6%) thấp hơn hai nhóm còn lại. Tuy nhiên, những sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.



Biểu đồ 1. Mối tương quan giữa diện tích thương tổn da với số ngày nằm viện (n = 49)

Diện tích thương tổn da có mối tương quan đồng biến, mức độ trung bình với số ngày nằm viện ($r = 0,48$; $p = 0,001$).



Biểu đồ 2. Một số triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của các bệnh nhân (n = 49)

Tỷ lệ có sốt của nhóm allopurinol (43,8%) thấp hơn hai nhóm khác, tỷ lệ tăng men gan của nhóm carbamazepin (87,5%) cao hơn hai nhóm khác, tỷ lệ viêm phế quản phổi (18,8%) và rối loạn chức năng thận (56,2%) của nhóm allopurinol cao hơn hai nhóm khác. Tỷ lệ có thương tổn niêm mạc của nhóm đông y (70,6%) thấp hơn hai nhóm khác. Tuy nhiên, những sự khác biệt này không có ý nghĩa

thống kê với $p > 0,05$.

Có 13 bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin, 13 bệnh nhân do allopurinol và 8 bệnh nhân do thuốc đông y được xét nghiệm HLA - B độ phân giải cao, kết quả thể hiện ở bảng 2. Tất cả 13 bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin đều mang allele HLA - B*15:02. Tất cả 13 bệnh nhân SJS/TEN do allopurinol đều mang allele HLA - B*58:01. Có một bệnh nhân SJS/TEN do allopurinol (số 14) vừa mang allele HLA - B*15:02 vừa mang allele HLA - B*58:01. Ở 8 bệnh nhân SJS/TEN do thuốc đông y có 2 bệnh nhân mang allele HLA - B*15:02; 6 bệnh nhân mang allele HLA - B*51:02, 2 bệnh nhân mang allele HLA - B*54:01, các allele khác có tần suất ít hơn.

Bảng 2. Kết quả định typ HLA - B của 34 bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin, allopurinol và thuốc đông y (n = 34)

Mã bệnh nhân	Chẩn đoán	Thuốc dị ứng	Allele 1*	Allele 2*
1	SJS	Carbamazepin	15:02	15:25
2	SJS	Carbamazepin	15:02	40:01
3	SJS	Carbamazepin	15:02	51:01
4	SJS	Carbamazepin	15:02	56:04
5	SJS	Carbamazepin	15:02	15:02
6	SJS	Carbamazepin	15:02	46:01
7	SJS	Carbamazepin	15:02	46:01
8	TEN	Carbamazepin	15:02	44:03
9	TEN	Carbamazepin	15:02	40:01
10	TEN	Carbamazepin	15:02	55:02
11	TEN	Carbamazepin	15:02	54:01
12	TEN	Carbamazepin	15:02	13:01
13	TEN	Carbamazepin	15:02	13:01
14	SJS	Allopurinol	15:02	58:01
15	SJS	Allopurinol	58:01	13:02
16	SJS	Allopurinol	58:01	57:01
17	SJS	Allopurinol	58:01	40:06
18	SJS	Allopurinol	58:01	13:01
19	SJS	Allopurinol	58:01	46:01
20	SJS	Allopurinol	58:01	51:01
21	SJS	Allopurinol	58:01	38:02
22	SJS	Allopurinol	58:01	40:01
23	TEN	Allopurinol	58:01	40:01
24	TEN	Allopurinol	58:01	46:01

Mã bệnh nhân	Chẩn đoán	Thuốc dị ứng	Allele 1*	Allele 2*
25	TEN	Allopurinol	58:01	56:04
26	TEN	Allopurinol	58:01	40:01
27	TEN	Thuốc đông y	15:02	54:01
28	TEN	Thuốc đông y	15:02	51:02
29	TEN	Thuốc đông y	46:01	51:02
30	TEN	Thuốc đông y	15:01	51:02
31	TEN	Thuốc đông y	15:21	51:02
32	TEN	Thuốc đông y	37:01	51:02
33	TEN	Thuốc đông y	15:25	51:02
34	TEN	Thuốc đông y	54:01	54:01

SJS: Stevens - Johnson syndrome (hội chứng Stevens - Johnson); TEN: Toxic epidermal necrolysis (hoại tử thượng bì nhiễm độc); HLA: Human leukocyte antigen (kháng nguyên bạch cầu người). *Mỗi bệnh nhân có hai allele HLA - B nằm trên hai nhánh ngắn của nhiễm sắc thể số 6.

IV. BÀN LUẬN

Hội chứng Stevens - Johnson và TEN chủ yếu do thuốc gây ra, tuy nhiên, vẫn có khoảng 20% chưa rõ nguyên nhân gây bệnh, có thể liên quan tới một số vi sinh vật như Epstein - Barr virus, virus Dengue, Mycoplasma pneumoniae⁴. Hiện tại chưa có những xét nghiệm chính xác để chẩn đoán thuốc gây dị ứng vì độ nhạy và độ đặc hiệu thấp. Hơn nữa, khi thuốc vào cơ thể, nó có thể được biến đổi thành các chất chuyển hóa có tính chất kháng nguyên hoặc bán kháng nguyên (hapten). Vì thế, các thử nghiệm in vitro thường không chính xác². Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng sơ đồ ALDEN để xác định thuốc nghi ngờ gây dị ứng. Nghiên cứu ở châu Âu cho thấy phương pháp này có độ nhạy cao hơn các phương pháp thông thường, có tương quan với các phân tích bệnh - chứng nên đó là một công cụ tốt để tham khảo trong SJS/EN10. Bằng sơ đồ này, chúng tôi xác định được ba thuốc hay gặp nhất của SJS/TEN là carbamazepin, allopurinol và thuốc đông y. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trước

đây ở Việt Nam về thuốc gây dị ứng trong SJS/TEN⁷.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân SJS/TEN do allopurinol có tuổi trung bình, có tỷ lệ nam giới cao hơn so với các bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin và thuốc đông y. Điều này có thể được giải thích là do allopurinol được chỉ định chính để điều trị bệnh gout (tất cả 16 bệnh nhân), một bệnh rối loạn chuyển hóa hay gặp ở nam giới hơn và ở độ tuổi lớn hơn. Còn carbamazepin và thuốc đông y có chỉ định rộng rãi hơn (động kinh, đau đầu, đau khớp, tăng cân), được dùng cho nhiều lứa tuổi. Đáng chú ý, các bệnh nhân SJS/TEN do allopurinol có tỷ lệ rối loạn chức năng thận (tăng ure, creatinin máu, protein niệu) là 56,2%, cao hơn so với hai nhóm còn lại. Nguyên nhân có thể do bản thân bệnh nền của các bệnh nhân SJS/TEN này là bệnh gout, vốn ảnh hưởng tới chức năng thận. Điều này làm chậm quá trình thanh thải thuốc cũng như các protein gây độc trong SJS/TEN (ví dụ như granulysin). Vì thế,

tình trạng dị ứng, nhiễm độc do allopurinol có thể nặng hơn và kéo dài hơn. Nghiên cứu của Chung cho thấy chức năng thận của bệnh nhân SJS/TEN do allopurinol liên quan tới sự tăng nồng độ kéo dài của granulysin huyết thanh và tỷ lệ tử vong¹¹. Các bệnh nhân suy giảm chức năng thận có tỷ lệ tử vong cao hơn¹¹.

Các bệnh nhân SJS/TEN do thuốc đông y có tỷ lệ TEN cao nhất, đồng thời diện tích thương tổn da bị hoại tử cũng cao hơn và vì vậy thời gian nằm viện lâu hơn so với nhóm do carbamazepin và allopurinol. Tuy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê nhưng thời gian từ khi dùng thuốc cho tới lúc khởi phát SJS/TEN của nhóm do thuốc đông y dài hơn so với nhóm do carbamazepin và allopurinol. Các bệnh nhân SJS/TEN do thuốc đông y có thương tổn da là chính, với diện tích rộng (trung bình 64% diện tích cơ thể), tỷ lệ thương tổn niêm mạc thấp hơn so với nhóm SJS/TEN do carbamazepin và allopurinol. Ở Việt Nam, việc sử dụng các thuốc đông y không rõ nguồn gốc vẫn còn phổ biến, nên khó xác định được các thành phần dược lý của thuốc. Vì thế, để lý giải được những kết quả ban đầu như trên, cần phải tiến hành những nghiên cứu sâu hơn, và phân tích được các thành phần hóa chất của thuốc.

Tất cả 13 bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin đều mang allele HLA - B*15:02. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không có nhóm chứng là những người dung nạp với carbamazepin. Vì thế, chúng tôi sử dụng nhóm chứng của tác giả Nguyễn Văn Đĩnh⁸ we observed a high incidence of carbamazepine (CBZ, đó là 25 bệnh nhân động kinh dung nạp với carbamazepin, trong đó có 6 bệnh nhân mang allele HLA - B*15:02 và 19 bệnh nhân không mang allele này. So sánh khả năng bị SJS/TEN do carbamazepin giữa những người có mang allele HLA - B*15:02 và những người không mang allele này cho thấy có mối liên

quan chặt chẽ giữa HLA - B*15:02 và SJS/TEN do carbamazepin (OR = 4,17; 95% CI là 2,07 - 8,37; p < 0,0001). Kết quả này cũng tương tự với các nghiên cứu khác ở châu Á¹². Việc sàng lọc allele này là cần thiết trước khi chỉ định carbamazepin cũng như các thuốc chống co giật nhân thơm khác, vì giữa các thuốc này có thể có phản ứng dị ứng chéo⁸. Có một bệnh nhân mang allele HLA - B*15:02 bị SJS do allopurinol. Trong khi đó, SJS do allopurinol có mối liên quan chặt chẽ với allele HLA - B*58:01¹³ a commonly prescribed medication for gout and hyperuricemia, is a frequent cause of severe cutaneous adverse reactions (SCAR. Thực tế, bệnh nhân này có phenotype của HLA - B là 15:02 và 58:01. Việc xác định allele HLA - B giúp bệnh nhân tránh sử dụng thuốc có nguy cơ cao gây SJS/TEN (cả allopurinol và carbamazepin).

Cả 13 bệnh nhân SJS/TEN do allopurinol đều mang allele HLA - B*58:01. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2015 về mối liên quan giữa allele HLA - B*58:01 và nguy cơ mắc các phản ứng dị ứng nặng do allopurinol. Trong đó, có 21/22 bệnh nhân dị ứng allopurinol mang allele HLA - B*58:01 (95,4%), trong khi đó tỷ lệ này ở cộng đồng là 18,6%. Người dùng thuốc allopurinol mang allele HLA - B*58:01 có nguy cơ dị ứng rất cao so với người không mang allele này (OR 91,5; 95% CI: 11,3 - 738,7)⁹. Nghiên cứu của chúng tôi định typ HLA - B trên các bệnh nhân SJS/TEN. Còn các nghiên cứu khác ở Việt Nam thực hiện trên các bệnh nhân dị ứng thuốc nặng có biểu hiện ở da, bao gồm cả SJS/TEN.

Chúng tôi chỉ có kết quả định typ HLA - B của 8 bệnh nhân SJS/TEN do thuốc đông y. Kết quả ban đầu cho thấy, allele HLA - B có tần suất cao nhất ở nhóm này là HLA - B*51:02 (6/8 bệnh nhân, 75%). Trong quần thể người

Kinh nói chung, allele HLA - B này có tần suất không cao, dưới 10%¹⁴. Tần suất cao của HLA - B*51:02 có thể gợi ý về vai trò của nó trong cơ chế bệnh sinh của SJS/TEN do thuốc đông y. Có hai bệnh nhân SJS/TEN do thuốc đông y nhưng mang allele HLA - B*15:02. Câu hỏi đặt ra ở đây là liệu trong các thuốc bệnh nhân uống có thành phần giống carbamazepin hay không. Kết quả định typ này giúp hai bệnh nhân biết được những thuốc có nguy cơ cao gây SJS/TEN cho họ.

Nghiên cứu này có hạn chế là cỡ mẫu nhỏ, không có nhóm chứng là những người dung nạp với carbamazepin và allopurinol nên chưa tìm ra được mối tương quan giữa allele HLA - B và thuốc, đồng thời không phân tích được thành phần dược lý của các thuốc đông y nên không thể xác định được chất gì gây các hội chứng này. Tuy nhiên, các kết quả trên cũng cố thêm cho các khuyến cáo nên sàng lọc các allele HLA - B*15:02 và HLA - B*58:01 trước khi chỉ định carbamazepin và allopurinol; không nên sử dụng các thuốc đông y không rõ nguồn gốc, thành phần. Ngoài ra, các bệnh nhân bị SJS/TEN do thuốc đông y hoặc chưa rõ nguyên nhân cũng nên được định typ HLA - B để tránh sử dụng các thuốc có nguy cơ cao.

V. KẾT LUẬN

Các allele *HLA - B*15:02*, *HLA - B*58:01* và *HLA - B*51:02* tương ứng có thể liên quan tới SJS/TEN do carbamazepin, allopurinol và thuốc đông y. Các bệnh nhân bị SJS/TEN do thuốc đông y có diện tích hoại tử da cao hơn, tỷ lệ thương tổn niêm mạc thấp hơn, thời gian từ khi dùng thuốc cho tới khi khởi phát bệnh lâu hơn so với nhóm bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin và allopurinol.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al. Randomised comparison of thalidomide

versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet Lond Engl.* 1998;352(9140):1586 - 1589. doi:10.1016/S0140 - 6736(98)02197 - 7

2. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, et al. U.K. guidelines for the management of Stevens - Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Dermatol.* 2016;174(6):1194 - 1227. doi:10.1111/bjd.14530

3. Bastuji - Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens - Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129(1):92 - 96.

4. Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol.* 2016;43(7):758 - 766. doi:10.1111/1346 - 8138.13430

5. Fricke - Galindo I, LLerena A, López - López M. An update on HLA alleles associated with adverse drug reactions. *Drug Metab Pers Ther.* 2017;32(2):73 - 87. doi:10.1515/dmpt - 2016 - 0025

6. Chung WH, Hung SI. Genetic markers and danger signals in stevens - johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol.* 2010;59(4):325 - 332. doi:10.2332/allergolint.10 - RAI - 0261

7. Lương Đức Dũng, Hoàng Thị Lâm, Nguyễn Văn Đoàn. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của hội chứng Stevens - Johnson và Lyell do dị ứng thuốc. *Tạp chí Nghiên cứu y học.* 2014;86(1):15 - 21.

8. Nguyen DV, Chu HC, Nguyen DV, et al. HLA - B*1502 and carbamazepine - induced severe cutaneous adverse drug reactions in Vietnamese. *Asia Pac Allergy.* 2015;5(2):68 - 77. doi:10.5415/apallergy.2015.5.2.68

9. Đỗ Thị Quỳnh Nga, Trần Thị Hải Âu, Vũ Thị Kim Liên và cs. Khảo sát liên quan giữa HLA - B*58:01 và nguy cơ mắc các phản ứng

dị ứng nặng do điều trị allopurinol tại Bệnh viện Bạch Mai, Hà Nội. *Tạp chí y học dự phòng*. 2015;8(168):396.

10. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M. ALDEN an algorithm for assessment of drug causality in Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case - control analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(01):60 - 68.

11. Chung WH, Chang WC, Stocker SL, et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol - induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2157 - 2164. doi:10.1136/annrheumdis - 2014 - 205577

12. Man CBL, Kwan P, Baum L, et al. Association between HLA - B*1502 allele and antiepileptic drug - induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*. 2007;48(5):1015 - 1018. doi:10.1111/j.1528 - 1167.2007.01022.x

13. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA - B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(11):4134 - 4139. doi:10.1073/pnas.0409500102

14. Hoa BK, Hang NTL, Kashiwase K, et al. HLA - A, - B, - C, - DRB1 and - DQB1 alleles and haplotypes in the Kinh population in Vietnam. *Tissue Antigens*. 2008;71(2):127 - 134. doi:10.1111/j.1399 - 0039.2007.00982.x

Summary

CARBAMAZEPINE, ALLOPURINOL AND TRADITIONAL MEDICINE - INDUCED STEVENS - JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS: CLINICAL FEATURES AND HLA - B ALLELES

Carbamazepine, allopurinol and traditional medicine are the most common causative drugs of Stevens - Johnson syndrome (SJS) and Lyell syndrome or toxic epidermal necrolysis (TEN) in Vietnam. This cross - sectional study was conducted to describe the clinical and paraclinical characteristics and to identify HLA - B alleles of patients with carbamazepine allopurinol and traditional medicine - induced SJS/TEN. Totally, 49 patients were recruited at two hospitals in Hanoi, Vietnam from November 2017 to October 2019. Clinical features, laboratory findings and history of using drugs were noted. HLA - B alleles were analyzed by the polymerase chain reaction - sequence specific oligonucleotide (PCR - SSO) assay. In patients with traditional medicine - induced SJS/TEN, the mean of epidermal detachment area, the time from taking drugs to the onset of the diseases were higher, the frequency of mucous membrane lesion was lower compared with those in carbamazepine and allopurinol groups. Of the 34 patients typed HLA - B alleles, all 13 patients with carbamazepine - induced SJS/TEN carried HLA - B*15:02 allele, 13 patients with allopurinol - induced SJS/TEN carried HLA - B*58:01 allele, there were 6 out of 8 traditional medicine - induced SJS/TEN carrying HLA - B*51:02. This HLA - B allele may play an important role in the pathogenesis of traditional medicine - induced SJS/TEN.

Keywords: Stevens - Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, carbamazepine, allopurinol, traditional medicine, HLA - B alleles, PCR - SSO.