TÌNH HÌNH, MỘT SỐ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN HỘI CHỨNG LYELL TẠI BỆNH VIỆN DA LIỄU TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Hữu Sáu*, Nguyễn Hà Vinh*

TÓM TẮT

Mục tiêu: *khảo sát tình hình, một số yếu tố liên quan của hội chứng (HC) Lyell tại Bệnh viện Da liễu Trung ương (BVDLTW).*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *phương pháp mô tả cắt ngang dựa trên bệnh án của toàn bộ bệnh nhân (BN) được chẩn đoán HC Lyell được điều trị nội trú tại BVDLTW từ tháng 1/2007 đến hết tháng 12/2010.*

Kết quả nghiên cứu: *trong thời gian 4 năm có 39 BN mắc HC Lyell, chiếm 1,15% tổng số BN dị ứng thuốc đến khám và điều trị. Trong đó, 26 BN (66,67%) nữ và 13 BN (33,33%) nam, tuổi trung bình là 46,8 ± 18,8, nhỏ nhất là 10 tháng tuổi, lớn nhất là 86 tuổi, 51,28% BN HC Lyell làm ruộng, 92,31% BN không có tiền sử bị dị ứng trước đó, 48,72% BN có tiền sử dùng thuốc nam đơn thuần, 5,14% BN dùng thuốc nam phối hợp với các thuốc chống viêm không phải corticosteroids (NSAIDs), 5,14% BN dùng các thuốc NSAIDs, 7,7% trường hợp dùng tegretol, 2,56% trường hợp dùng allopurinol và 2,56% trường hợp dùng salbutamol.*

Kết luận: *HC Lyell chiếm 1,15% tổng số BN dị ứng thuốc. Tỉ lệ nữ mắc bệnh nhiều hơn nam. Có 92,31% các trường hợp bị bệnh khi sử dụng thuốc lần đầu và trên 53,68 % BN có liên quan đến sử dụng thuốc nam.*

Từ khóa: dị ứng thuốc, HC Lyell, HC hoại tử thượng bì.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

HC Lyell được Lyell mô tả lần đầu tiên vào năm 1956, sau này được gọi là hoại tử thượng bì nhiễm độc (Toxic Epidermal Necrolysis) hay ly thượng bì hoại tử tối cấp là một thể nặng nhất của dị ứng thuốc. Biểu hiện lâm sàng của bệnh là tình trạng hoại tử lan tỏa lớp thượng bì ở da và niêm mạc kèm theo HC nhiễm độc kết hợp với tình trạng rối loạn nước, điện giải và tổn thương các tạng nhất là gan và thận. Nguyên nhân tử vong chủ yếu là do nhiễm khuẩn, nhiễm độc, rối loạn nước điện giải và suy đa tạng [9].

Ở Việt Nam, đã có nhiều công trình nghiên cứu về dị ứng thuốc nói chung như đỏ da toàn thân, HC Stevens Johnson. Tuy nhiên, những nghiên cứu về HC Lyell còn hạn chế. Vì vậy,

* *Bộ môn Da liễu, Trường Đại Học Y Hà Nội*

chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục đích khảo sát tình hình, một số yếu tố liên quan HC Lyell trong giai đoạn từ tháng 1/2007 đến hết tháng 12/2010 tại BVDLTW.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Hồ sơ bệnh án lưu trữ được.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế

Mô tả cắt ngang, hồi cứu.

2.2. Cỡ mẫu

Mẫu thuận tiện, toàn bộ hồ sơ chẩn đoán lúc ra viện là HC Lyell tại BVDLTW từ tháng 1/2007 đến hết tháng 12/2010.

2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu

Tiền sử sử dụng thuốc.

Biểu hiện lâm sàng:

+ Tổn thương da: bọng nước, dát đỏ, hoại tử thượng bì cấp tính.

+ Diện tích tổn thương trên 30% diện tích cơ thể.

+ Dấu hiệu Nikolski dương tính.

+ Tổn thương niêm mạc: mắt, môi, họng, sinh dục.

Xét nghiệm: phản ứng Boyden, phân hủy Mastocyte, chuyển dạng tế bào Lympho (nếu có).

Khảo sát tình hình, một số yếu tố liên quan HC Lyell gồm:

+ Số lượng BN mắc HC Lyell tới khám và điều trị qua các năm.

+ Tỉ lệ của HC Lyell trong tổng số BN bị dị ứng thuốc.

+ Tuổi, giới, nghề nghiệp.

+ Tiền sử dị ứng của BN.

+ Các thuốc đã sử dụng.

2.4. Xử lý số liệu

Theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm STATA 10.0.

2.5. Hạn chế đề tài: nghiên cứu hồi cứu nên phụ thuộc vào chất lượng bệnh án.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Tình hình HC Lyell và các yếu tố liên quan

1.1. Tình hình BN HC Lyell

Bảng 1. Phân bố BN theo các năm

Năm	Số BN dị ứng thuốc	Số BN Lyell		Tỉ lệ BN Lyell/ BN dị ứng thuốc (%)
		n	%	
2007	344	9	23,07	2,62
2008	939	11	28,21	1,17
2009	1.003	11	28,21	1,10
2010	1.101	8	20,51	0,73
Tổng	3.387	39	100	1,15

Nhận xét: trong 4 năm (2007 - 2010), có 39 BN mắc HC Lyell chiếm 1,15% tổng số BN dị ứng thuốc đến khám và điều trị.

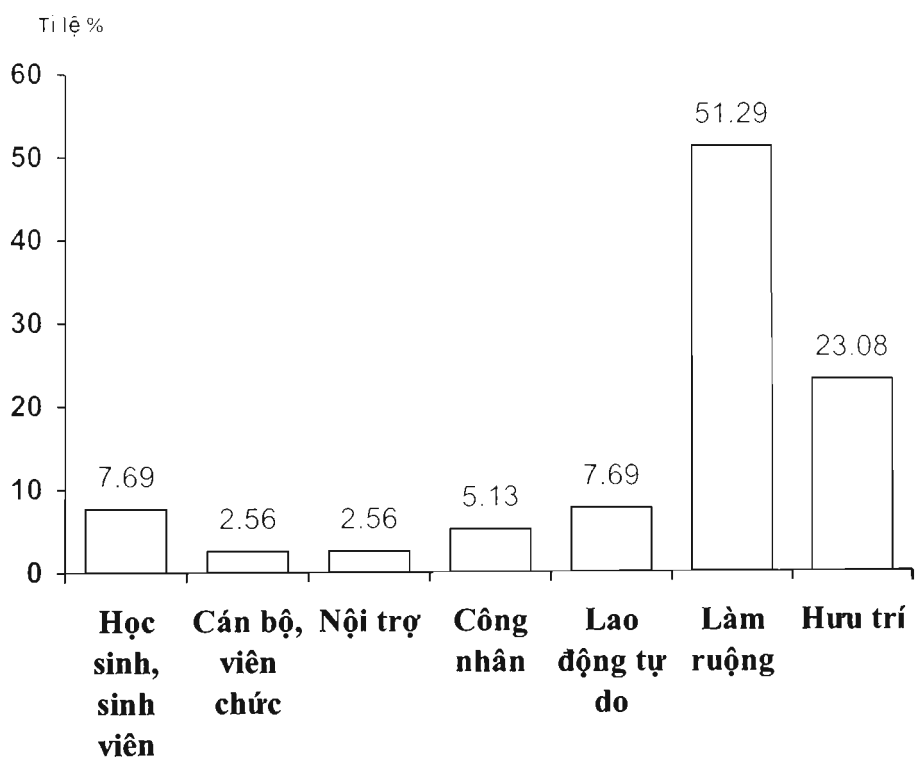
2. Phân bố BN theo tuổi và giới

Bảng 2. Phân bố BN theo tuổi và giới (n = 39)

Tuổi	Nam		Nữ		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
10 - 19	2	15,38	1	3,85	3	7,69
20 - 29	0	0	4	15,38	4	10,26
30 - 39	1	7,7	5	19,23	6	15,38
40 - 49	2	15,38	6	23,08	8	20,51
50 - 59	2	15,38	5	19,23	7	17,95
≥ 60	6	46,16	5	19,23	11	28,21
Tổng	13	100	26	100	39	100

Nhận xét: trong 39 BN mắc HC Lyell, có 26 BN (66,67%) nữ và 13 BN (33,33%) nam. Tuổi trung bình là 46,8 ± 18,8, nhỏ nhất là 10 tháng tuổi, lớn nhất là 86 tuổi.

3. Phân bố BN theo nghề nghiệp



Biểu đồ 1. Phân bố BN theo nghề nghiệp

Nhận xét: tỉ lệ BN HC Lyell có nghề nghiệp làm ruộng là cao nhất 51,28%.

4. Tiền sử dị ứng

Bảng 3. Tiền sử dị ứng của BN mắc HC Lyell (n = 39)

Tiền sử dị ứng thuốc	n	%
Không	36	92,31
Có	3	7,69
Tổng	39	100

Nhận xét: 7,69% BN có tiền sử dị ứng thuốc trước đó và 92,31% BN bị dị ứng lần đầu tiên.

5. Chẩn đoán lúc vào

Bảng 4. Chẩn đoán lúc vào viện (n = 39)

Chẩn đoán lúc vào	n	%
HC Lyell	26	66,67
HC Stevens- Johnson (SJS)	6	15,38
Hồng ban đa dạng	6	15,38
HC bong vảy da do tụ cầu (SSSS)	1	2,57
Tổng	39	100

Nhận xét: có 26 trường hợp (66,67%) ngay từ lúc vào viện được chẩn đoán HC Lyell. Có 6 trường hợp được chẩn đoán HC SJS, 6 trường hợp chẩn đoán hồng ban đa dạng và 1 trường hợp được chẩn đoán SSSS.

6. Tiền sử dùng thuốc trước khi bị bệnh

Bảng 5. Các thuốc được sử dụng trước khi bị bệnh (n = 39)

Thuốc	n	%
Allopurinol	1	2,56
NSAIDs	2	5,14
Salbutamol	1	2,56
Tegretol	3	7,70
Thuốc nam	19	48,72
Azithromycin + Lincosin	1	2,56
Cefotaxime + Rovamycin	1	2,56
NSAID + Amlor	1	2,56
NSAID + Cefalexin	1	2,56
NSAIDs + Thuốc nam	2	5,14
NSAIDs + Vitamin B12	1	2,56
NSAID + Amoxicillin + Biseptol	1	2,56
NSAID + Ampicillin + Terpin codein	1	2,56
NSAIDs + Allopurinol + Colchicin	1	2,56
Chống phong (MB)	1	2,56
Cảm cúm tổng hợp	2	5,14
Tổng	39	100

Nhận xét: 48,72% BN có tiền sử dùng thuốc nam, 5,14% BN dùng các thuốc NSAIDs, 7,7% trường hợp dùng Tegretol, 1 trường hợp dùng Allopurinol và 1 trường hợp dùng Salbutamol. 12 BN dùng 2 loại thuốc trở lên, trong đó 2 trường hợp (5,14%) dùng thuốc nam phối hợp với NSAIDs.

IV. BÀN LUẬN

Trong thời gian 4 năm từ tháng 1/2007 - 12/2010, có 39 BN HC Lyell đến khám và điều trị tại BVDLTW, chiếm 1,15% tổng số BN dị ứng thuốc đến khám và điều trị trong cùng thời điểm (Bảng 1). Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả của một số nghiên cứu trong và ngoài nước. Nghiên cứu của Trần Văn Hà cho thấy, BN mắc HC Lyell chiếm 1,5% tổng số BN dị ứng thuốc đến khám và điều trị tại Khoa Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai từ năm 1995 - 1999 [3]. Grenade và cộng sự nghiên cứu tình hình HC Lyell dựa vào

hệ thống ghi nhận bệnh tật trên toàn bộ nước Mỹ cho thấy, tỉ lệ BN mắc HC Lyell là 1,9 người/ 10^6 dân/ năm [7]. Mặc dù số BN bị dị ứng thuốc nói chung tăng theo năm nhưng số BN bị HC Lyell không thay đổi đáng kể, trung bình hằng năm có từ 8 đến 11 BN/năm. Như vậy, tỉ lệ BN bị HC Lyell so với tình hình dị ứng thuốc nói chung có xu hướng giảm (Bảng 1). Năm 2007, BN mắc HC Lyell chiếm 2,62% tổng số BN dị ứng thuốc. Đến năm 2010, tỉ lệ đó giảm xuống còn 0,73%.

Khảo sát sự phân bố về tuổi cho thấy, tuổi trung bình của BN là 46,8 ± 18,8, nhỏ tuổi nhất là 10 tháng tuổi, lớn nhất là 86 tuổi, trong đó nhóm BN trên 60 tuổi chiếm tỉ lệ 28,21% (bảng 2). Kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả của Yamane ghi nhận tuổi trung bình của BN bị HC Lyell ở Nhật là 45,7 tuổi [10]. Độ tuổi là một trong 7 tiêu chuẩn của chỉ số SCORTEN mà dựa vào đó người ta có thể đánh giá, tiên lượng bệnh. Tuổi BN càng cao thì tiên lượng càng nặng [4].

Nghiên cứu sự phân bố theo giới cho thấy, tỉ lệ nữ/nam là 2/1(bảng 2). Nghiên cứu của Nguyễn Văn Đoàn cho thấy, tỉ lệ dị ứng thuốc ở nữ giới cao hơn nam giới [2]. Theo East - Innis AD, tỉ lệ nữ/nam ở BN dị ứng thuốc là 2,2/ 1 [6]. Điều này có thể là do nữ giới thường lo lắng, quan tâm đến sức khỏe nhiều hơn, việc dùng thuốc theo thói quen cũng phổ biến hơn. Bên cạnh đó, trong nghiên cứu này, thuốc nam không rõ nguồn gốc, loại thuốc gây HC Lyell nhiều nhất (Bảng 5), cũng thường được các chị em phụ nữ dùng để bồi bổ sức khỏe.

Khảo sát sự phân bố BN theo nghề nghiệp cho thấy, 51,29% BN bị HC Lyell làm ruộng (Biểu đồ 1). Kết quả của chúng tôi tương tự của Vũ Hoàng Việt Chi trong nghiên cứu tình hình dị ứng thuốc tại Khoa Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai năm 2007, 36,67% BN làm ruộng [1]. Thực tế cho thấy, ở nông thôn tình trạng mua thuốc không kê đơn là rất phổ biến, điều trị không đúng cách, sử dụng các thuốc không phù hợp và không đảm bảo chất lượng làm tăng nguy cơ dị ứng thuốc.

Tiền sử dị ứng được nhiều tác giả cho rằng, nó đóng vai trò quan trọng góp phần chẩn đoán các bệnh dị ứng nói chung và dị ứng thuốc nói riêng. Kết quả của chúng tôi có 3 BN (7,69%) có tiền sử dị ứng thuốc nhưng hồ sơ bệnh án của 3 trường hợp này đều không ghi rõ cụ thể mà BN đã mắc trước đây. Có 92,31% BN không có tiền sử dị ứng thuốc (Bảng 3). Nghiên cứu của Nguyễn Văn Đoàn khi nhận số BN bị dị ứng thì nói chung có tiền sử dị ứng cá nhân và gia đình trên 60% [2]. Đối với HC Lyell, bệnh thường xảy ra sau khi BN dùng một đợt thuốc kéo dài (như thuốc nam, thuốc chống động kinh). Mặt khác, nghiên cứu của chúng tôi là hồi cứu, dựa vào những ghi chép trong bệnh án nên có những trường hợp khai thác không kĩ, bỏ sót tiền sử trong quá trình làm bệnh án.

Trong số 39 BN nghiên cứu, có 26 trường hợp (66,67%) được chẩn đoán HC Lyell ngay từ lúc vào viện. Có 6 BN (15,38%) được chẩn đoán SJS và 6 BN (15,38%) được chẩn đoán hồng ban đa dạng lúc vào viện, sau đó tiến triển thành HC Lyell (Bảng 4). Những trường hợp BN này khi mới nhập viện, thương tổn ít, tình trạng hoại tử da chưa rõ. Trong quá trình điều trị, BN có biểu hiện sốt cao, mệt mỏi nhiều, tình trạng hoại tử da xuất hiện nên được chẩn đoán là HC Lyell. Do vậy, việc theo dõi diễn biến bệnh bao gồm tình trạng toàn thân và mức độ tổn thương da

là rất quan trọng. Kết quả cũng cho thấy, có 1 BN (2,57%) 86 tuổi, lúc vào viện được chẩn đoán là SSSS do các tổn thương trên da không điển hình, sau 2 ngày nằm viện, các tổn thương bọng nước xuất hiện nhiều hơn, tình trạng hoại tử da rõ rệt hơn và kết quả các xét nghiệm miễn dịch BN có dương tính với Paracetamol.

Khảo sát tình trạng sử dụng thuốc liên quan đến HC Lyell ở 39 BN cho thấy, có 48,72% BN có sử dụng thuốc nam đơn thuần và 5,14% trường hợp sử dụng thuốc nam kết hợp NSAIDs. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Văn Đoàn trong thời gian từ tháng 9/2004 đến tháng 7/2005. Tại Khoa Dị ứng Miễn dịch lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai ghi nhận, tỉ lệ BN bị dị ứng thuốc thể bọng nước do sử dụng thuốc nam là cao nhất (18,8%) [2]. Điều này có ý nghĩa rất quan trọng, giúp tư vấn cho BN và cán bộ y tế cần thận trọng hơn trong vấn đề sử dụng thuốc nam khi điều trị các bệnh lý khác nhau và bồi bổ sức khỏe. Nhiều phương thuốc cổ truyền có tác dụng rất tốt để điều trị bệnh. Song thực tế, do tình trạng thương mại hóa, một số thuốc nam không đảm bảo chất lượng hoặc được gia giảm nhiều thành phần khác nhau không rõ nguồn gốc và gây dị ứng. Tuy nhiên, việc khẳng định tình trạng dị ứng có phải do thuốc nam hay không vẫn chưa chắc chắn vì thuốc nam có nhiều thành phần nên không thể làm các xét nghiệm giúp cho chẩn đoán xác định. Khác với các nước phương Tây, thuốc nam không được sử dụng nhiều nên các thuốc gây nên HC Lyell thường là Sulfonamide, Pyrazolone, thuốc chống động kinh.

Một trong những nhóm thuốc thường gây ra TEN và SJS là các thuốc chống động kinh, trong đó thuốc hay gây dị ứng nhất là Carbamazepine (Tegretol). Các thuốc này thường được dùng để điều trị động kinh hoặc giảm đau. Theo nghiên cứu của Devi K thì Carbamazepine là nguyên nhân thường gặp nhất gây ra HC Lyell, SJS và 40% BN bị HC Lyell và SJS có tiền sử dùng thuốc này trước khi mắc bệnh [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 3 BN dùng Carbamazepine và cả 3 trường hợp (7,70%) đều có phản ứng miễn dịch dương tính với Tegretol. Tỉ lệ BN dị ứng với Tegretol của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Devi là do chỉ nghiên cứu trên BN bị HC Lyell.

Kết quả cho thấy, có 2 trường hợp (5,14%) có tiền sử dùng NSAIDs đơn thuần và 8 trường hợp dùng NSAIDs kết hợp các thuốc khác. Nhưng chỉ có 2 trường hợp phản ứng miễn dịch (Boyden và/hoặc phân hủy Mastocyte) dương tính (với Paracetamol). Theo nghiên cứu của Roujeau thì NSAIDs là loại thuốc hay gây ra dị ứng thuốc thể nặng và hay gặp nhất là nhóm Oxicam [8]. Một trường hợp BN sử dụng NSAIDs kết hợp với Vitamin B12, khi làm xét nghiệm miễn dịch thì âm tính với NSAIDs và dương tính với Vitamin B12. Tuy nhiên, theo y văn, Vitamin B12 là một loại thuốc rất ít gây dị ứng. Ở BN này không được làm xét nghiệm khác như chuyển dạng Lympho bào để xác định chắc chắn khả năng dị ứng của BN với Vitamin B12.

Các phản ứng miễn dịch chủ yếu được thực hiện tại BVDLTW là Boyden và phân hủy Mastocyte. Trong số 39 BN, chỉ có 14 trường hợp được làm các xét nghiệm này. Phần lớn các BN không được làm xét nghiệm miễn dịch là do sử dụng thuốc nam hoặc một số thuốc tan trong dầu, làm vỡ tế bào mastocyte như kháng sinh nhóm Quinolone, Methotrexat,

Allopurinol [2] hoặc không mang mẫu thuốc đã dùng. Trong số 14 BN được làm xét nghiệm, có 9 trường hợp (64,29%) dương tính với các thuốc đã dùng. Nghiên cứu tại Khoa Dị ứng Bệnh viện Bạch Mai ghi nhận phản ứng Boyden dương tính từ 70% đến 86 ± 3,7% các trường hợp [3].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu tình hình, các yếu tố liên quan ở 39 BN mắc HC Lyell điều trị nội trú tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 1/2007 đến hết tháng 12/2010, chúng tôi rút ra được những kết luận sau:

- Số BN mắc HC Lyell chiếm 1,15% tổng số BN dị ứng thuốc.

HC thường gặp ở BN từ 30-59 tuổi (chiếm> 50%) tiếp theo là nhóm BN ≥ 60 tuổi (28,21%)

BN chủ yếu làm ruộng (51,29%).

66,67% BN được chẩn đoán HC Lyell ngay từ khi mới nhập viện.

48,72% BN có tiền sử dùng thuốc nam, 5,14% dùng NSAIDs, 5,14% dùng thuốc nam kết hợp NSAIDs, 7,7% dùng carbamazepine.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Hoàng Việt Chi (2007), "Mô tả đặc điểm lâm sàng tổn thương da và niêm mạc trên BN dị ứng thuốc tại Khoa Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai", Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ đa khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.

2. Nguyễn Văn Đoàn và cộng sự (2006), "Một số thể dị ứng có bọng nước: đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mô bệnh học", Bộ Y tế, Tạp chí Y học thực hành 2006, số 5, tập 542, tr. 21- 23.

3. Trần Văn Hà (2000), "Tình hình và một số đặc điểm di ứng thuốc tại khoa Dị ứng – MDLS bệnh viện Bạch Mai (1995 -– 1999)", Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ đa khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.

4. Bastuji Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P (2000), "SCORTEN: a severity -– of illness score for toxic epidermal necrolysis, J Invest Dermatol", 115: 149 - 153.

5. Devi K, George S, Criton S, Suja V, Sridevi PK (2005), "Carbamazepine The commonest cause of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A study of 7 years", Indian J Dermatol Venereol Leprol, 71: 325 - 8.

6. East-Innis AD, Thompson DS (2009). Cutaneous drug reactions in patients admitted to the dermatology unit at the University Hospital of the West Indies, Kingston, Jamaica, West Indian Med J, 58 (3): 227 -30.

7. La Grenade, Lee L, Weaver J, Bonnel R, Karwoski C, Governale L, Brinker A (2005), "Comparision of reporting of Stevens – Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors", Drug Saf, 28: 917 - 924.

8. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T (1995), "Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis", N Engl J Med, 333(24): 1600 - 7.

9. Roujeau JC, Stern RS (1994), "Severe adverse cutaneous reactions to drugs", N Engl J Med, 331: 1272 - 1285.

10. Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z(2007), "Analysis of Stevens -Johnson syndrome and Toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006", Allergol Int; 56: 419 - 25.

SUMMARY

INVESTIGATION OF EPIDEMIOLOGIC FEATURES OF LYELL SYNDROME AT THE NATIONAL HOSPITAL OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Objectives: *To investigate the epidemiologic features of Lyell syndrome (TEN syndrome) at the National hospital of Dermatology and Venereology (NHDV) from January 1, 2007 to December 31, 2010.*

Materials and methods: *a cross - sectional study based on data of 39 patients with Lyell syndrome hospitalized at the NHDV.*

Results: *During 4 years, there were 39 patients with Lyell' syndrome, accounting for 1.15% of patients suffered from toxidermie at the NHDV. There were 26 females (66.67%) and 13 males (33.33%) in the age range of 10 months - 86 years (mean age 46.8 ± 18.8 years). Thirty six patients (92.31%) had no allergy history. Twenty patients (51.28%) were farmers. Investigation of medicine related to Lyell's syndrom showing that nineteen patients (48.72%) using the traditional medicine. Two cases (5.14%) were involved in traditional medicine with NSAIDs. Taking tegretol was noted in 3 patients (7.70%), NSAIDs in 2 patients (5.14%), allopurinol in one patient (2.56%) and sabutamol in one pateint (2.56%).*

Conclusion: *Lyell's syndrome accounts for 1.15% of patients with toxidermie at the NHDV. Women are affected more often than men. There was 92.31% of patients with the Lyell's syndrom as the first time o drug allergy, and 53.68% of cases involving in using the traditional medicine.*

Keywords: *Drug allergy, Lyell syndrome, Toxic epidermal necrolysis*