

- Anh, et al. (2021).** Đánh giá kết quả bước đầu điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp nút mạch sử dụng cón tuyệt đối và Lipiodol Tạp chí Y học Việt Nam, 505 (2), 82-86.
- 6. Golfieri R., Cappelli A., Cucchetti A., et al. (2011).** Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5cm) hepatocellular carcinomas. Hepatology, 53 (5), 1580-1589.
- 7. Albrecht K. C., Aschenbach R., Diamantis I., et al. (2021).** Response rate and safety in patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization using 40- μ m doxorubicin-eluting microspheres. Journal of cancer research clinical oncology, 147 (1), 23-32.
- 8. Charoenvisal C., Tanaka T., Nishiofuku H., et al. (2021).** Feasibility and Techniques of Securing 3D-Safety Margin in Superselective Transarterial Chemoembolization to Improve Local Tumor Control for Small Hepatocellular Carcinoma: An Intend-to-Treat Analysis. Liver Cancer, 10 (1), 63-71.

DI ỨNG CARBAMAZEPINE VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI SỰ CÓ MẶT CỦA ALLELE HLA-B*15:02 VÀ HLA-A*31:01 TẠI BỆNH VIỆN TÂM ANH

Nguyễn Đoàn Thuý¹, Nguyễn Văn Liệu¹, Nguyễn Thị Vân Anh², Chu Văn Sơn²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa dị ứng Carbamazepine và sự có mặt của allele HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 tại bệnh viện Tâm Anh. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu bệnh chứng được thực hiện trên 54 bệnh nhân sử dụng Carbamazepine tại bệnh viện Tâm Anh, trong đó 26 bệnh nhân có biểu hiện dị ứng, 28 bệnh nhân nhóm chứng không dị ứng. **Kết quả:** Tìm thấy mối liên quan giữa dị ứng Carbamazepine và HLA-B*15:02 với OR = 4.00 (95%CI 1.28-12.49, p = 0.017). Các bệnh nhân SJS trong nghiên cứu đều mang HLA-B*15:02. Không tìm thấy mối liên quan giữa dị ứng Carbamazepine và HLA-A*31:01 với OR = 0.69 (95%CI 0.11-4.53, p = 0.703).

Từ khoá: Dị ứng, Carbamazepine, HLA-B*15:02, HLA-A*31:01

SUMMARY

CARBAMAZEPINE ALLERGY AND ITS ASSOCIATION WITH THE PRESENCE OF HLA-B*15:02 AND HLA-A*31:01 ALLELES IN TAM ANH HOSPITAL

Objective: To evaluate the relationship between Carbamazepine allergy and the presence of HLA-B*15:02 and HLA-A*31:01 alleles in Tam Anh hospital. **Subjects and methods:** Case-control study conducted in 26 patients allergic with Carbamazepine and 28 patients in control group. **Results:** A statistically significant association was found between Carbamazepine allergy and HLA-B*15:02 with OR = 4.00 (95%CI 2.28-12.49, p = 0.017). All patients diagnosed with Carbamazepine-induced SJS carried HLA-B*15:02. No association was found between

Carbamazepine allergy and HLA-A*31:01 with OR = 0.69 (95%CI 0.11-4.53, p = 0.703).

Keywords: Allergy, Carbamazepine, HLA-B*15:02, HLA-A*31:01

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Động kinh và đau dây thần kinh V là các bệnh lí khá thường gặp của chuyên khoa Thần kinh. Carbamazepine là thuốc được chỉ định hàng đầu trong các bệnh lí trên cũng như trong một số bệnh lí khác, tuy nhiên dị ứng Carbamazepine hay gặp trên lâm sàng. Dị ứng Carbamazepine có thể xảy ra ở khoảng 10% bệnh nhân, trong đó đại đa số có biểu hiện trên da. Trong nhiều trường hợp, bệnh nhân có các biểu hiện dị ứng nặng sau khi sử dụng Carbamazepine với nguy cơ tử vong cao, như hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) và hội chứng phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân (DRESS).

Sự có mặt của một số allele HLA nhất định làm tăng cao nguy cơ xuất hiện dị ứng khi sử dụng Carbamazepine. HLA-B*15:02 là allele được tìm thấy đầu tiên và được nghiên cứu nhiều nhất về mối liên quan của nó với dị ứng Carbamazepine. Nhiều nghiên cứu trên nhiều quần thể người khác nhau đã cho thấy mối liên quan giữa sự có mặt của HLA-B*15:02 và dị ứng Carbamazepine [1-4]. Ngoài ra, một số allele khác cũng được cho là có mối liên quan đến dị ứng Carbamazepine, ví dụ HLA-A*31:01 [5-6], HLA-B*15:11, HLA-B*15:21.

Đã có nhiều khuyến cáo khác nhau về việc cần xét nghiệm các allele này trước khi sử dụng Carbamazepine để giảm thiểu nguy cơ dị ứng. Vì vậy, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu bệnh chứng tại Bệnh viện đa khoa Tâm Anh nhằm đánh giá mối liên quan giữa dị ứng Carbamazepine và sự có mặt của allele HLA-

¹Bệnh viện đa khoa Tâm Anh

²Trường Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đoàn Thuý

Email: ndthuy112@gmail.com

Ngày nhận bài: 6.7.2022

Ngày phản biện khoa học: 26.8.2022

Ngày duyệt bài: 7.9.2022

B*15:02 và HLA-A*31:01 và hướng tới xét nghiệm thường quy các allele này trong tương lai.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng tham gia nghiên cứu:

+ Bệnh nhân dị ứng: bệnh nhân có biểu hiện dị ứng với Carbamazepine trong vòng 3 tháng sau khi bắt đầu sử dụng thuốc.

+ Nhóm chứng: bệnh nhân không có biểu hiện dị ứng với Carbamazepine sau 3 tháng sử dụng thuốc.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

+ Bệnh nhân có tình trạng dị ứng trên lâm sàng trước khởi đầu dùng thuốc.

+ Bệnh nhân sử dụng các thuốc có nguy cơ dị ứng cao khác trong vòng 3 tháng đầu sử dụng Carbamazepine.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu. Nghiên cứu bệnh chứng

2.2.2. Địa điểm nghiên cứu. Nghiên cứu được thực hiện tại khoa Thần kinh - Đột quỵ và phòng khám Thần kinh, Bv đa khoa Tâm Anh.

Xét nghiệm gen xác định sự có mặt allele HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 được thực hiện tại Phòng Thí nghiệm trọng điểm Công nghệ Enzyme và Protein thuộc Trường Đại học Khoa học Tự nhiên.

2.2.3. Thời gian nghiên cứu. Tháng 06/2021 đến tháng 05/2022

2.2.4. Phương pháp chọn mẫu. Chọn mẫu thuận tiện.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm dị ứng (n=26)	Nhóm chứng (n=28)
Tuổi	29.62 ± 16.07	29.61 ± 13.78
Giới (nam/nữ)	6/20	14/14
Lí do sử dụng thuốc		
Động kinh	19	24
Đau dây V	5	3
Khác	2	1
Tiền sử dị ứng	2	0

Nhận xét: Độ tuổi trung bình của 2 nhóm là tương đương nhau. Tỷ lệ nam/nữ ở nhóm chứng là cân bằng nhau trong khi đó ở nhóm dị ứng số bệnh nhân nữ gấp hơn 3 lần số bệnh nhân nam. Đa số bệnh nhân được sử dụng Carbamazepine để điều trị Động kinh. Ở nhóm chứng không có

bệnh nhân nào có tiền sử dị ứng; ở nhóm dị ứng, 2 bệnh nhân đã từng có tiền sử dị ứng trước đó.

3.2. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân dị ứng Carbamazepine

Bảng 3: Biểu hiện của các bệnh nhân dị ứng Carbamazepine

Đặc điểm	Nhóm dị ứng (n=26)
Thời gian xuất hiện dị ứng(ngày)	18.46 ± 22.35
Phân loại	
Hội chứng Stevens-Johnson	3 (11.5%)
Dị ứng nhẹ	23 (88.5%)
Triệu chứng	
Sốt	3 (11.5%)
Sẩn đỏ	15
Ban xuất huyết	2
Mày đay	6
Bọng nước	3
Loét miệng họng	3 (11.5%)
Cận lâm sàng	
Tăng men gan	3 (11.5%)

Nhận xét: Trung bình dị ứng thường gặp ở tuần thứ 3 kể từ khi sử dụng thuốc, vì vậy cần theo dõi biểu hiện dị ứng trong thời gian dài. Một số bệnh nhân xuất hiện dị ứng sau 3 tháng sử dụng thuốc. Dị ứng Carbamazepine thường gặp trên lâm sàng nên các bác sĩ thường khuyến cáo bệnh nhân ngừng thuốc ngay khi có biểu hiện dị ứng đầu tiên, do vậy đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có biểu hiện dị ứng nhẹ. Chỉ có 3 bệnh nhân mắc hội chứng Stevens-Johnson với các biểu hiện sốt, bọng nước trên da, loét niêm mạc miệng họng và tăng men gan.

3.3. Mối liên quan giữa sự có mặt của các allele HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 và dị ứng Carbamazepine

Bảng 4 Dị ứng Carbamazepine và HLA-B*15:02

	Dị ứng	Không dị ứng	p	OR(95% CI)
HLA-B*15:02 dương tính	16	8	0.017	4.00 (1.28-12.49)
HLA-B*15:02 âm tính	10	20		
Tổng	26	28		

Nhận xét: Tỷ lệ mang HLA-B*15:02 ở nhóm dị ứng là 61.5%, ở nhóm không dị ứng là 28.6%. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự có mặt của HLA-B*15:02 và dị ứng Carbamazepine với OR = 4.00, 95%CI 1.28-12.49, p = 0.017.

Trong nghiên cứu có 3 bệnh nhân được chẩn đoán Stevens-Johnson. Cả 3 bệnh nhân này đều mang HLA-B*15:02.

Bảng 5. Dị ứng Carbamazepine và HLA-A*31:01

	Dị ứng	Không dị ứng	P	OR (95%CI)
HLA-A*31:01 dương tính	2	3	0.703	0.69 (0.11-4.53)
HLA-A*31:01 âm tính	24	25		
Tổng	26	28		

Nhận xét: Tỷ lệ mang HLA-A*31:01 ở nhóm dị ứng là 7.7%, ở nhóm chứng là 10.7%. Không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự có mặt của HLA-A*31:01 và dị ứng Carbamazepine, với OR = 0.69, 95%CI 0.11-4.53, p = 0.703.

IV. BÀN LUẬN

HLA-B*15:02 đã được tìm thấy trong nhiều nghiên cứu khác nhau là có liên quan đến phản ứng dị ứng với Carbamazepine. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm bệnh nhân dị ứng, 16 bệnh nhân (61,5%) trong tổng số 26 bệnh nhân mang HLA-B*15:02. Tỷ lệ này ở nhóm chứng là 28,6% (8 bệnh nhân). Chúng tôi thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa dị ứng Carbamazepine với sự có mặt của HLA-B*15:02, với OR = 4.00 (95%CI: 1.28-12.49). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác trên thế giới. Tuy nhiên so với các nghiên cứu trước đây trên thế giới, con số OR của chúng tôi thấp hơn. Nghiên cứu của Hung và cộng sự năm 2006 trên 256 bệnh nhân thuộc quần thể người Hán tìm thấy mối liên quan giữa HLA-B*15:02 và Stevens-Johnson/hoại tử thượng bì nhiễm độc với tỉ suất chênh (OR) 1357 [1]. Nghiên cứu của Wu và cộng sự năm 2010 trên 121 bệnh nhân cũng tìm ra mối liên quan với tỉ suất chênh 184 [2]. Nghiên cứu của Locharernkul trên quần thể người Thái cho thấy mối liên quan giữa HLA-B*15:02 và Stevens-Johnson với tỉ suất chênh 25,5 [3]. Trên người Malaysia, nghiên cứu của Khor và cộng sự cho thấy mối liên quan giữa allele này và Stevens-Johnson/hoại tử thượng bì nhiễm độc với tỉ suất chênh 26,6 [4].

Trong các nghiên cứu kể trên, chủ yếu tìm mối liên quan giữa hội chứng Steven-Johnson/hoại tử thượng bì nhiễm độc (SJS/TEN) và HLA-B*15:02. Nếu tính riêng Stevens-Johnson, trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 3 bệnh nhân được chẩn đoán Stevens-Johnson, còn lại là các bệnh nhân dị ứng ở mức độ nhẹ hơn. Cả 3 bệnh nhân này đều mang HLA-B*15:02.

HLA-B*15:02 là một allele phổ biến ở quần thể người Việt Nam, với tỉ lệ mang allele này vào khoảng 15 đến 30% tùy nghiên cứu. Với việc tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán SJS trong nghiên cứu của chúng tôi đều mang HLA-B*15:02, cũng như nhiều nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy mối liên quan giữa HLA-B*15:02 với dị ứng Carbamazepine nói chung và với hội chứng Stevens-Johnson do Carbamazepine nói riêng, chúng tôi cho rằng nên tiến hành xét nghiệm thường quy HLA-B*15:02 trên bệnh nhân có chỉ định sử dụng Carbamazepine để giảm thiểu nguy cơ dị ứng. Khuyến cáo này cũng đã được FDA đưa ra trên hướng dẫn sử dụng Carbamazepine.

Mối liên quan giữa HLA-A*31:01 và dị ứng Carbamazepine chủ yếu được nghiên cứu trên các quần thể người châu Âu, Nhật. Trên quần thể người châu Âu, một nghiên cứu phân tích gộp được thực hiện trên 145 bệnh nhân có phản ứng da và 257 bệnh nhân nhóm chứng vào năm 2011 bởi Mark McCormack và cộng sự đã cho thấy mối liên quan giữa allele này và phản ứng da do Carbamazepin, với tỉ suất chênh bằng 12,41 đối với hội chứng phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), và 25,93 đối với dát sẩn ngoài da (MPE). Nghiên cứu trên quần thể người Nhật Bản của Ozeki và cộng sự cũng cho thấy mối liên hệ giữa HLA-A*31:01 với phản ứng da do Carbamazepine với tỉ suất chênh bằng 10,8.

Ở nghiên cứu của chúng tôi, không tìm thấy mối liên quan giữa HLA-A*31:01 và dị ứng Carbamazepine (OR 0.69, 95%CI 0.11-4.53). Ở Việt Nam, số người mang HLA-A*31:01 không nhiều, tỉ lệ vào khoảng 2 đến 3% tùy nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ này cao hơn nhưng vẫn ở mức thấp, tỉ lệ mang HLA-A*31:01 ở nhóm dị ứng là 7.7% (2 bệnh nhân), nhóm không dị ứng là 10.7% (3 bệnh nhân). Do vậy, cần có các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để kiểm tra lại vai trò của HLA-A*31:01 với dị ứng Carbamazepine trước khi tiến hành xét nghiệm thường quy allele này.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có một điểm đáng chú ý khác là sự khác biệt về tỉ lệ giới tính ở nhóm bệnh nhân dị ứng Carbamazepine. Số bệnh nhân nữ gấp 3.33 lần so với số bệnh nhân nam (20 so với 6). Một số nghiên cứu cũng cho thấy tỉ lệ gặp dị ứng Carbamazepine ở bệnh nhân nữ cũng cao hơn so với bệnh nhân nam [7].

V. KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

- Tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê

giữa HLA-B*15:02 và dị ứng Carbamazepine. Các bệnh nhân dị ứng nặng trong nghiên cứu đều mang HLA-B*15:02. Nên tiến hành xét nghiệm thường quy HLA-B*15:02 để giảm thiểu nguy cơ dị ứng.

- Không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa HL-A*31:01 và dị ứng Carbamazepine.

- Dị ứng gặp nhiều hơn ở bệnh nhân nữ so với bệnh nhân nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hung S-I, Chung W-H, Jee S-H, Chen W-C, Chang Y-T, Lee W-R, et al. (2006), "Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions", *Pharmacogenetics and Genomics* 2006 Apr;16(4):297-306.
2. Wu XT, Hu FY, An DM, Yan B, Jiang X, Kwan P, et al. (2010), "Association between carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions and the HLA-B*1502 allele among patients in central China", *The New England Journal of Medicine*, 364(12):1126–33.
3. Lochareernkul C, Loplumert J, Limotai C, Korkij W, Desudchit T, Tongkobpetch S, et al.

(2008), "Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population", *Epilepsia*. 2008;49(12):2087–91.

4. Khor AH-P, Lim K-S, Tan C-T, Kwan Z, Tan W-C, Wu DB-C, et al. (2017) "HLA-A*31:01 and HLA-B*15:02 association with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis to carbamazepine in a multiethnic Malaysian population", *Pharmacogenetics and Genomics*. 2017 Jul;27(7):275.
5. Mark McCormack, Ana Alfirevic, Stephane Bourgeois et al (2011), "HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans", *Epilepsy & Behavior* 2010 Nov;19(3):405-8.
6. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, et al. (2011), "Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population", *Human Molecular Genetics* 2011 Mar 1;20(5):1034–41.
7. Silje Alvestad, Stian Lydersen, Eylert Brodtkorb (2007), "Rash from antiepileptic drugs: influence by gender, age, and learning disability", *Epilepsia* 2007;48:1360-5.

BƯỚC ĐẦU NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ AMH TRÊN BỆNH NHÂN U NGUYÊN BÀO NUÔI CÓ BẢO TỒN TỬ CUNG ĐIỀU TRỊ METHOTREXAT TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HÀ NỘI

Đặng Hồng Hải*, Đỗ Tuấn Đạt*, Nguyễn Duy Hưng*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Sự thay đổi nồng độ AMH trên bệnh nhân u nguyên bào nuôi có bảo tồn tử cung điều trị Methotrexat tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả tiến cứu trên 24 bệnh nhân được chẩn đoán u nguyên bào nuôi có bảo tồn tử cung điều trị đơn trị liệu Methotrexat tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội từ tháng 08/2021 đến tháng 04/2022. **Kết quả:** Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $26,7 \pm 4,93$. Tất cả các bệnh nhân đều có điểm FIGO ≤ 4 và được điều trị bằng phác đồ MTX. Nồng độ AMH cơ bản tại thời điểm chẩn đoán là $3,1 \pm 1,57$ ng/ml. Nồng độ AMH giảm sau mỗi đợt điều trị và có sự khác biệt đáng kể giữa AMH sau mỗi đợt điều trị hoá chất. Mức độ giảm AMH sau 3 đợt điều trị lần lượt là ($47,4 \pm 24,98$; $65,9 \pm 26,75$ và $72,5 \pm 27,10$). **Kết luận:** Nồng độ AMH tại thời điểm chẩn đoán có mối tương quan nghịch chặt chẽ với tuổi của bệnh nhân. Nồng độ AMH giảm nhanh và giảm mạnh sau khi điều

trị hoá chất.

Từ khóa: u nguyên bào nuôi, AMH, Methotrexat.

SUMMARY

EVALUATING SERUM ANTI-MULLERIAN HORMONE LEVELS IN GESTATIONAL TROPHOBLASTIC NEOPLASIA PATIENTS TREATED WITH METHOTREXATE REGIMEN AND UTERINE PRESERVATION AT HANOI OBSTETRICS AND GYNECOLOGY HOSPITAL

Objectives: Evaluating serum anti-Mullerian hormone (AMH) levels in patients with gestational trophoblastic neoplasia (GTN) treated with Methotrexate (MTX) regimen and preservation at Hanoi Obstetrics and Gynecology Hospital. **Methods:** This prospective study included 24 patients with GTN from August 2021 to April 2022. **Results:** The mean age was $26,7 \pm 4,93$. 100% cases with FIGO scores ≤ 4 were treated MTX. The mean basal AMH level was $3,1 \pm 1,57$ ng/mL. The serum AMH levels decreased significantly after each chemotherapy cycle. The magnitude of the AMH level decline after 1st, 2nd and 3rd were $47,4 \pm 24,98$; $65,9 \pm 26,75$ và $72,5 \pm 27,10$, respectively. **Conclusion:** The basal AMH level at diagnosis had a significant correlation with patient age. The serum AMH level decreased after each

*Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Hồng Hải

Email: honghai2212@gmail.com

Ngày nhận bài: 11.7.2022

Ngày phản biện khoa học: 26.8.2022

Ngày duyệt bài: 8.9.2022