

# NHÂN TRƯỜNG HỢP HỘI CHỨNG STEVENS-JOHNSON DO DỊ ỨNG ALLOPURINOL TỬ VONG DO SUY THẬN

Lương Đức Dũng, *Tổng cục V - Bộ Công an*

## TÓM TẮT

Bệnh nhân nam, 65 tuổi, xuất hiện bệnh sau khi dùng Allopurinol đường uống 10 ngày. Bệnh nhân có tổn thương da chủ yếu là ban xuất huyết, sốt 38-39°C, có tổn thương niêm mạc miệng và mắt, và có suy thận ngay khi nhập viện. Tiến triển của bệnh nhanh do tình trạng suy thận cấp và vô niệu. Bệnh nhân đã được chạy thận nhân tạo cấp cứu, điều trị tích cực bằng corticoid toàn thân, chống dị ứng, kháng sinh chống nhiễm khuẩn, bù nước và điện giải. Do diễn biến bệnh nặng nhanh, bệnh nhân tử vong sau 10 ngày xuất hiện bệnh.

**Từ khóa:** Dị ứng thuốc, hội chứng Stevens - Johnson, Allopurinol

## SUMMARY

A CASESTUDY OF HAVING STEVENS-JOHNSON SYNDROME CAUSED BY ALLOPURINOL ALLERGY AND LOSING HIS LIFE DUE TO KIDNEY FAILURE

A male patient, 65 years old, appeared ill after 10 days from the time of taking oral Allopurinol. The patient had skin lesions mainly purpura, fever at 38-39°C, mucosal lesions at the mouth and eyes and suffered from kidney failure at the admission time. The rapid disease progression is due to acute renal failure and anuria. The patient was provided with emergency hemodialysis and received an aggressive treatment with systemic corticosteroids, antihistamines, antibiotic resistant infections, rehydration and electrolytes. Due to rapid changes in his serious illness, the patient died in 10 days after the occurrence of the disease.

**Keywords:** Medicine Allergy, Stevens - Johnson syndrome, Allopurinol

## MỞ ĐẦU

Hội tử thượng bì nhiễm độc hay hội chứng Lyell (Toxic Epidermal Necrolysis-TEN) và hội chứng Stevens Johnson (SJS) là tổn thương da, niêm mạc nặng do dị ứng thuốc. Hai hội chứng này rất hiếm gặp với tỉ lệ 1-2/1.000.000 dân số. Chẩn đoán bệnh hiện nay vẫn chủ yếu dựa vào tổn thương lâm sàng và khai thác tiền sử dùng thuốc. Các nguyên nhân do thuốc hay gặp nhất là thuốc chống co giật, allopurinol,...Yếu tố di truyền cũng đóng vai trò khá quan trọng, đặc biệt ở người châu Á. Người ta quan sát thấy có mối liên quan rõ rệt giữa SJS do dị ứng carbamazepine với những cá nhân có HLA-B\*1502 hoặc SJS do dị ứng allopurinol với những cá nhân có HLA-B\*5801. TEN và SJS là hai hội chứng nặng nhất, là đích đến của các tổn thương da có bọng nước do thuốc nếu không được điều trị. Tỉ lệ tử vong của hai hội chứng này rất cao, 1-5% đối với SJS và 25-35% đối với TEN, một cấp cứu y khoa nặng, mối quan tâm hiện nay của các thầy thuốc lâm sàng [1,3,4,5,6,7,8,9].

## BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Bệnh nhân Nguyễn Văn T, nam, 65 tuổi, nghề nghiệp: làm ruộng, địa chỉ Sóc Sơn, Hà Nội, vào cấp cứu tại Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch Lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai hồi 16h ngày 17/7/2013 với chẩn đoán Hội chứng Stevens - Johnson nghi do dị ứng Allopurinol.

Bệnh sử: Khoảng 10 ngày trước khi vào viện, bệnh nhân bị đau khớp cổ chân, đến khám điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Bạch Mai với chẩn đoán Viêm khớp cổ chân/Goute, được dùng thuốc hạ A. Uric trong máu với liều Allopurinol 300mg/ngày. Sau khi dùng thuốc 10 ngày, bệnh nhân xuất hiện ban đỏ, mẩn ngứa toàn thân, kèm theo xung huyết kết mạc hai mắt. Bệnh nhân đến khám cấp cứu và điều trị tại Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai.

Tình trạng khi vào viện: bệnh nhân tỉnh, mệt mỏi, đau rất da và ngứa toàn thân, sốt 39°, ban đỏ xuất hiện toàn thân, nhiều mụn nước kèm theo rải rác bọng nước, loét miệng họng, viêm xung huyết đỏ hai mắt, nhiều gỉ. Mạch 90 lần/phút, huyết áp 120/80mmHg.



**Hình ảnh tổn thương da và niêm mạc miệng của bệnh nhân (dấu hiệu Nikoski -)**

Diễn biến điều trị:

- Ngày 17/7/2013: bệnh nhân có suy thận, đái ít, sốt 39°, kèm theo người mệt mỏi, suy kiệt.

Siêu âm ổ bụng: hình ảnh xơ gan, sỏi túi mật, dịch ổ bụng. Chụp Xquang tim phổi: có tràn dịch màng phổi số lượng ít.

Phác đồ điều trị: corticoid đường toàn thân, chống dị ứng, bù đạm mỡ, nước, điện giải, chống nhiễm trùng, chống viêm loét tại chỗ trên da.

- Ngày 23/7/2013: bệnh nhân vô niệu, suy thận (ure 34,2 mmol/l, creatinin: 610  $\mu$ mol/l) chỉ định chạy thận nhân tạo.

- Ngày 24/7/2013: tình trạng bệnh nhân nặng, vô niệu, mệt mỏi, suy kiệt, sốt 39°.

- Ngày 25/5/2013: Bệnh nhân xin về nhà do bệnh nặng, tiên lượng xấu, sau 8 ngày nằm viện.

Xin về nhà sau 2 ngày, bệnh nhân tử vong tại nhà do vô niệu, suy thận.

Diễn biến xét nghiệm của bệnh nhân từ khi vào viện đến khi xin về nhà như sau:

| Chỉ số                      | 17/7                  | 19/7                  | 21/7 | 23/7                  | 24/7 |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|------|-----------------------|------|
| Số lượng hồng cầu (T/l)     | 3,85                  |                       |      |                       |      |
| Hemoglobin (g/l)            | 98                    |                       |      |                       |      |
| Hematocrit (l/l)            | 0,293                 |                       |      |                       |      |
| Số lượng bạch cầu (G/l)     | 31,94                 |                       |      |                       |      |
| Số lượng tiểu cầu (G/l)     | 702                   |                       |      |                       |      |
| GOT (U/l)                   | 39                    | 47                    | 27   | 26                    | 24   |
| GPT (U/l)                   | 56                    | 58                    | 23   | 26                    | 14   |
| GGT (U/l)                   |                       |                       | 114  |                       |      |
| Ure (mmol/l)                | 14,3                  | 13,0                  | 29,4 | 34,2                  | 25,1 |
| Creatinin (µmol/l)          | 163                   | 163                   | 451  | 610                   | 553  |
| Đường máu (mmol/l)          | 4,2                   | 13,9                  | 8,6  | 4,5                   | 3,2  |
| Bilirubin TP (µmol/l)       |                       |                       | 12,1 |                       |      |
| Bilirubin TT (µmol/l)       |                       |                       | 3,0  |                       |      |
| Protein (g/l)               |                       |                       | 56,5 |                       |      |
| Albumin (g/l)               | 30,8                  |                       | 12,1 | 27,3                  |      |
| A. Uric (µmol/l)            |                       |                       | 998  |                       |      |
| Cholesteron (mmol/l)        |                       |                       | 3,85 |                       |      |
| Triglycerid (mmol/l)        |                       |                       | 2,81 |                       |      |
| CK (U/l)                    |                       |                       | 262  |                       |      |
| CK-MB (U/l)                 |                       |                       | 84   |                       |      |
| CRP (mg/l)                  | 10                    | 16                    | 25   | 26                    |      |
| Ferritin (ng/ml)            |                       |                       | 876  |                       |      |
| Điện giải đồ                | Giảm nhẹ Natri và Clo | Giảm nhẹ Natri và Clo |      | Giảm nhẹ Natri và Clo | BT   |
| Tỉ lệ Prothrombin (70-140%) | 53,3                  |                       |      |                       |      |
| Khí máu                     | BT                    |                       |      |                       |      |

(chữ viết tắt: BT: bình thường, TP: toàn phần, TT: trực tiếp)

## BÀN LUẬN

Hội chứng Stevens Johnson là dạng nặng của bệnh hồng ban đa dạng (Erythema multiforme). Hội chứng có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi, đa phần có liên hệ đến việc sử dụng thuốc. Việc lạm dụng thuốc, sử dụng thuốc tùy tiện không đúng chỉ định như tình trạng hiện nay có thể làm hội chứng Stevens Johnson ngày càng gia tăng. Đây cũng được coi là phản ứng dị ứng thuốc xảy ra chậm.

### 1. Nguyên nhân gây bệnh

Các thuốc và các đường đưa thuốc vào cơ thể đều có thể gây dị ứng [1,4], ngay cả các thuốc chống dị ứng và corticoid cũng gây dị ứng. Theo Nguyễn Năng An và CS, tỉ lệ dị ứng do các thuốc kháng histamin và corticoid là xấp xỉ 3% [1].

Allpourinol là một chất ức chế men xanthine oxydase có tác dụng chống tổng hợp acid uric được sử dụng để làm giảm acid uric cho hầu hết các bệnh nhân gout (gút). Thuốc rất hiệu quả, dễ sử dụng, ít chống chỉ định và ít tác dụng phụ. Dị ứng với allpourinol tuy ít gặp, chỉ chiếm khoảng 5% số người sử dụng thuốc này, nhưng đây lại là một điều rất không may của bệnh nhân gút. Khi bị dị ứng, người bệnh buộc phải ngưng allpourinol và cần thực hiện một số biện pháp khác thay thế để làm giảm bớt tiến triển xấu của bệnh gút.

Alloupurinol là biện pháp chính để làm giảm acid uric máu, yếu tố nguy cơ quan trọng nhất của bệnh gút, có thể dùng cho mọi bệnh nhân gút. Đây không phải là thuốc kháng viêm giảm đau nên không dùng lúc bệnh nhân đang có cơn viêm khớp gout cấp.

Thuốc được sử dụng đều đặn, dài hạn (suốt đời) nhằm giữ cho lượng acid uric máu của người bệnh luôn ở mức bình thường, ngăn ngừa tái phát các đợt viêm khớp gút cấp, ngăn ngừa các biến chứng thận của bệnh gout nên được coi là thuốc chữa bệnh gout.

### Khi nào không dùng được allopurinol?

Cũng như mọi thuốc, bên cạnh tác dụng điều trị, allopurinol cũng có thể gây nên những phản ứng không mong muốn như dị ứng, viêm gan nhiễm độc, xáo trộn chức năng gan, buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy, chóng mặt...

Dị ứng allopurinol là biểu hiện thường gặp nhất, hiện tượng này có thể nhẹ như nổi mẩn, ngứa nhưng cũng có thể nặng nề như tăng men gan, viêm thượng bì hoại tử, hội chứng Stevens Jonhson...

Dị ứng allopurinol chỉ gặp ở khoảng dưới 10% người sử dụng thuốc và rất hiếm xảy ra những trường hợp dị ứng nặng. Bệnh nhân trong nghiên cứu này là một trường hợp hội chứng Stevens - Johnson hiếm gặp có thể tử vong do bị dị ứng Allopurinol.

### Phải làm gì khi bị dị ứng Allopurinol:

- Nếu dị ứng nặng, bệnh nhân sẽ phải ngưng sử dụng allopurinol suốt đời.

- Nếu dị ứng nhẹ, bác sỹ có thể làm phương pháp giải mẫn cảm (cho liều nhỏ, tăng dần, theo dõi sát) cho người bệnh, nếu không bị dị ứng nữa bệnh nhân sẽ được tiếp tục dùng thuốc, nếu vẫn tiếp tục dị ứng người bệnh sẽ phải ngưng sử dụng thuốc.

- Tuy nhiên trên mọi bệnh nhân, hiện tượng dị ứng vẫn có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình

dùng thuốc. Vì vậy người bệnh phải được theo dõi thường xuyên.

## 2. Triệu chứng lâm sàng

### 2.1. Tổn thương da

Hội chứng Stevens - Johnson là tình trạng dị ứng thuốc nặng sau khi dùng thuốc từ vài ngày đến vài tuần. Theo phân loại của Bastuji-Garin năm 1993, SJS có biểu hiện hồng ban đa dạng, ban đỏ, ban xuất huyết trên da; viêm loét niêm mạc 2 hoặc tự nhiên trở lên; dấu hiệu Nikolski âm tính; có hoặc không có tổn thương nội tạng; tổng diện tích da có thương tổn bỏng nước dưới 10% diện tích cơ thể. Ở bệnh nhân của chúng tôi da toàn thân dày đặc các ban xuất huyết, nhiều mụn nước, có ít bong nước, và rất ít vùng da bị loét hoại tử.

Mặc dù không có nhiều bong nước trên da nhưng bệnh nhân có cảm giác ngứa và đau rát trên da, tổn thương ban xuất huyết sần đỏ và nề cứng. Chúng tôi chỉ thấy rất ít hình ảnh tổn thương hình bia bắn điển hình, xen lẫn những mụn nước trên da bệnh nhân, phần lớn tập trung thân mình.

### 2.2. Tổn thương niêm mạc

Ở bệnh nhân này chỉ tổn thương niêm mạc miệng và mắt với mức độ nhẹ. Bệnh nhân này tổn thương mắt xuất hiện ngay khi vào viện với biểu hiện ban đầu là cương tụ và xung huyết kết mạc rồi dẫn đến loét kết mạc với triệu chứng xuất tiết này, dịch viêm, nhử mắt, nhìn chói. Tổn thương viêm loét họng miệng làm bệnh nhân hạn chế khi ăn uống, đặc biệt khi nuốt gây cảm giác đau buốt.

### 2.3. Tổn thương thận

Bệnh nhân nghiên cứu không có rối loạn nước và điện giải. Các chỉ số đánh giá chức năng gan trong giới hạn bình thường. Tuy nhiên, bệnh nhân bị suy thận ngay sau khi nhập viện: ure và creatinin tăng. Điều đặc biệt khi vào viện bệnh nhân đã có dấu hiệu thiếu niệu, báo hiệu tình trạng tổn thương thận cấp tính và tiên lượng bệnh nặng. Chỉ sau 4 ngày nhập viện, diễn biến bệnh thay đổi hẳn, bệnh nhân xuất hiện vô niệu biểu hiện suy thận cấp với chỉ số ure và creatinin máu tăng gấp 4 lần giới hạn bình thường. Bệnh nhân có chỉ định lọc máu cấp cứu.

Điều đặc biệt đáng nói là bệnh nhân đáp ứng với việc lọc máu là chưa nhiều, tình trạng vô niệu không được cải thiện, với tiên lượng bệnh nặng, gia đình bệnh nhân đã xin về nhà, bệnh nhân tử vong sau 2 ngày.

## KẾT LUẬN

### 1. Đặc điểm lâm sàng hội chứng SJS do Allopurinol:

- Sốt không cao: từ 38-39°C, sốt liên tục.
- Ban xuất huyết dày đặc toàn thân, ít bong nước trên da.
- Loét các hốc tự nhiên: mắt và miệng.

### 2. Các xét nghiệm sinh hóa máu

Công thức máu: số lượng hồng cầu và hemoglobin bình thường, số lượng bạch cầu và tiểu cầu tăng.

Sinh hóa: có suy thận cấp với tình trạng tăng ure, creatinin nhiều; chức năng gan bình thường. Đường

máu, đông máu cơ bản, điện giải đồ ít thay đổi, chỉ có CRP tăng do nhiễm trùng.

### 3. Các thuốc đã sử dụng

- Glucocorticoid 2mg/kg/ngày trong suốt thời gian điều trị.

- Chạy thận nhân tạo cấp cứu

- Các thuốc kháng histamin; Telfast 180mg/ngày, Dimedrol 20mg/ngày

- Các thuốc kháng sinh liều cao dùng liên tục trong suốt thời gian điều trị

- Các loại dịch truyền, thuốc nhỏ mắt, giảm đau.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Năng An (2003), Tình hình dị ứng do thuốc ở nước ta, đề xuất những biện pháp can thiệp. Đề tài độc lập cấp nhà nước, tr. 2-36.

2. Phạm Thị Hoàng Bích Dịu (2005), “Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học của một số thể dị ứng thuốc có bong nước tại khoa Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng”, Bệnh viện Bạch mai (2004-2005)”, *Luận văn Thạc sỹ Y học chuyên ngành Dị ứng – MDLS, trường Đại học Y Hà Nội*.

3. Lương Đức Dũng (2013), “Đặc điểm chỉ số SCORTEN của bệnh nhân dị ứng thuốc có hội chứng Stevens-Johnson và Lyell”, *Tạp chí Y học thực hành*, 2013, 8, p. 118-121.

4. Nguyễn Văn Đoàn (1996), “Góp phần nghiên cứu dị ứng thuốc tại khoa Dị ứng- MDLS Bệnh viện Bạch mai (1991-1995)”, *Luận án Tiến sỹ khoa học y dược, trường Đại học Y Hà Nội*.

5. Hoàng Thị Lâm (2000), “Tình hình dị ứng thuốc tại khoa Dị ứng- MDLS, Bệnh viện Bạch mai trong ba năm (1997-1999)”, *Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ nội trú bệnh viện khóa XXI (1997-2000) chuyên ngành Dị ứng- MDLS, trường Đại học Y Hà Nội: 32-71*.

6. Hoàng Thị Tuyết (2002), “Nhận xét đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và điều trị Hội chứng Stevens - Johnson tại khoa Dị ứng – MDLS, Bệnh viện Bạch mai (2000-2002)”, *Luận văn Thạc sỹ Y học chuyên ngành Dị ứng-MDLS, Trường Đại học Y Hà nội: 26-58*.

7. Dunant A. A, Mockenhaupt Maja, Naldi Luigi, Osvaldo Correia, Werner Schroder, Roujeau J.C (2002), “Correlations Between Clinical Patterns and Causes of Erythema Multiforme Majus, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis”, *Arch Dermatol*. 2002;138:1019-1024.

8. Fagot Jean-Paul, Mockenhaupt Maja, Bouwes-Bavinckb Jan-Nico (2001), “Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis”, *AIDS* 2001, 15:1843-1848.

9. Gueudry Julie, Roujeau J.C, Michel Binaghi, Gisèle Soubrane, Marc Muraine (2009), “Risk Factors for the Development of Ocular Complications of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis”, *Arch Dermatol*. 2009;145(2):157-162.

10. Ignacio Garcia-Doval, Laurence LeCleaeh, He'le'ne Bocquet, Xose-Luis Otero, Jean-Claude Roujeau (2000), “Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome”, *Arch Dermatol*. 2000;136:323-327.