

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP HỘI CHỨNG DRESS DO ALLOPURINOL

Trần Văn Khoa ¹; Nguyễn Đức Long ¹; Dương Hữu Thành ²

TÓM TẮT

Bệnh nhân nam, 50 tuổi mắc bệnh goutte được điều trị 7 ngày bằng colchicin và khoảng 2 tuần bằng allopurinol. Tuần thứ 3 xuất hiện sốt cao 39°5, phù mắt, đỏ da, bong vảy toàn thân. Xét nghiệm máu có huỷ hoại tế bào gan, suy thận cấp, bạch cầu tăng rất cao đặc biệt là bạch cầu ưa acid. Được chẩn đoán là hội chứng DRESS do allopurinol. Điều trị sớm bằng corticosteroid liều 60 mg/ngày, cho kết quả tốt sau 10 ngày điều trị.

SUMMARY

CASE REPORT: DRESS (DRUG RASH WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS) SYNDROM BY ALLOPURINOL

Tran Van Khoa ¹, Nguyen Duc Long², Duong Huu Thanh ²

A 50-year man with goutte treated with colchicin for 1 week and allopurinol for 2 weeks. In the 3rd week appeared a high fever (39.5°C), edematous face and exfoliative dermatitis. Laboratory tests showed hepatocellular damage, acute renal failure and hyperleukocytosis, especially a high eosinophil. This is a DRESS syndrome caused by allopurinol. An early corticosteroid therapy with high dosage (60mg per day) was implemented. As a result, the disorders ameliorated rapidly after 10 days of treatment.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Dress được công bố bởi Bocquet et Al. năm 1996, trên thế giới có 94 trường hợp đã được báo cáo; ở Mỹ từ năm 1995 đến 2000 có 11 trường hợp được công bố. Ở Việt Nam từ trước đến nay, chỉ có công bố 2 trường hợp tại BVTW Huế năm 2008[3].

Trong 6 tháng cuối năm 2008, tại khoa Da liễu, BVTW Huế, chúng tôi đã khám và điều trị cho 6 bệnh nhân bị nhiễm độc da do thuốc

điều trị khớp. Hai trường hợp nặng phải nhập viện điều trị tại khoa Da Liễu do uống thuốc allopurinol.

Trước khi đến khoa Da liễu, các bệnh nhân này đã được khám, điều trị ở một số phòng khám và khoa điều trị khác vì chưa được chẩn đoán sớm là nhiễm độc da do thuốc.

Nhằm mục đích để chẩn đoán sớm và xử trí kịp thời dị ứng do thuốc điều trị khớp, chúng tôi xin giới thiệu một trường hợp điển hình của hội chứng DRESS

1. Đại học Y Dược Huế

2. Bệnh viện Trung ương Huế

II. TÓM TẮT BỆNH ÁN

2.1. Phần hành chính

Bệnh nhân nam: Trần Tr., 50 tuổi.

Quê quán: Phú Lộc - Thừa Thiên Huế.

Nhập viện: Ngày 28/11/2008. Số nhập viện: 59339

Lý do vào viện: Đỏ da bong vảy toàn thân + Sốt cao

Bệnh sử: Khoảng 20 ngày trước khi nhập viện bệnh nhân bị sưng và đau khớp cổ chân P, đến khám tại trạm Y tế xã Vinh Hiền. Tại đây bệnh nhân được chẩn đoán bệnh gút và được điều trị bằng Colchicin 1viên/ngày và Allopurinol, 2 viên/ngày. Sau 10 ngày điều trị thuốc và ăn kiêng thịt hoàn toàn bệnh nhân cảm thấy giảm đau khớp và gầy nhiều so với trước. Bệnh tiếp tục được điều trị bằng allopurinol, 2 viên/ngày. Đến ngày thứ 18, toàn thân xuất hiện ban đỏ, ngứa kèm theo sốt. Trạm Y tế cho ngừng thuốc, uống 2 viên Chlorpheniramin 4mg/ngày. Đến ngày thứ 20, thấy bệnh tình ngày càng tăng, gia đình đưa bệnh nhân đến khám và nhập viện điều trị tại khoa Da liễu - Bệnh viện TW Huế với chẩn đoán dị ứng thuốc.

- Sinh hoá (ngày 28/11/2008)

Máu		Nước tiểu	
Urê	5,7mmol/L	- SG	1.010
Creatinin	121µmol/L	- BC	(-)
T-pro	57g/L	- Nit	(-)
SGOT	149 U/L	- pH	7
SGPT	280 U/L	- HC	(-)
		- Protein	(-)
		- Glucose	norm
		- Asc	0,4g/L(++)
		- Ket	neg
		- UBC	35µmol/L(+)
		- Bil	15µmol/L(+)

- Vi sinh

Cấy máu ngày 28/11/2008, kết quả (02/12/08): âm tính

Trong vòng 24 giờ đầu sau khi vào viện bệnh nhân được chẩn đoán “Dị ứng thuốc” và đã được điều trị:

- Tắm thuốc tím pha loãng hàng ngày
- Bôi kem Corticoid 1 lần ngày

2.2. Khám lâm sàng

- Tồn thương cơ bản: ban dát - sẩn màu đỏ tím, liên kết nhau thành mảng, phân bố khắp người. Mặt phù nề kèm theo bong vảy da.

- Triệu chứng toàn thân:

+ Sốt 39,5°C kèm rét run

+ Mạch: 80 lần/phút

+ Huyết áp 130/80 mmHg

+ Bệnh nhân tỉnh táo, tiếp xúc tốt.

+ Tiểu tiện ít, khoảng 0,5 lít/ngày

+ Ăn kém, đôi khi buồn nôn

- Triệu chứng thực thể: ngoài thương tổn da, không phát hiện dấu hiệu bệnh lý.

2.3. Các xét nghiệm cận lâm sàng

- Công thức máu (ngày 28/11/2008)

WBC 21.6 x 10⁹/L

RBC 5.08 x 10¹²/L

Lym: 19,5%

Mxd: 14,5%

Neut: 66,0%

Tốc độ lắng máu (PP. Westergreen)

- Giờ 1: 5mm

- Giờ 2: 13mm

- Kháng sinh họ macrolid phòng bội nhiễm

- Kháng H1

- Chế độ ăn cháo và sữa

Đến ngày 02/12/2008, với chế độ điều trị như trên bệnh nhân vẫn tiếp tục sốt cao, mệt mỏi, ăn uống kém, tiểu ít khoảng trên 0,5lít/ngày. Chúng tôi nghĩ đây là trường hợp dị ứng thuốc điều trị gút nặng cần sử dụng Corticoid

Bệnh viện Trung ương Huế

đường toàn thân liều cao 60mg/ ngày.

Bệnh nhân được siêu âm bụng, X quang phổi để kiểm tra trước khi cho Corticoid

Xét nghiệm CTM và sinh hoá để theo dõi, kết quả như sau:

- Siêu âm bụng (3/12/2008): Gan lách lớn + polip túi mật, ít dịch tiết ở bao thận 2 bên, dịch tự do ổ bụng lượng nhiều.

- X quang phổi (3/8/2008): Viêm phế quản mạn, bóng tim không lớn.

Bảng 1. Công thức máu của bệnh nhân

Ngày	04/12/08	07/12/08	11/12/08
-WBC : $10^9/L$	22,5	16,0	11,1
-RBC : $10^{12}/L$	4,02	4,10	4,26
-PLT : $10^9/L$	221	324	473
-Lym (%)	17	11	23,7
-Mxd (%)	40	-	18,8
-Neut (%)	43	41	57,5
-Mono (%)	-	6,62	-
-Eos (%)	-	40,7	-
-Baso (%)	-	0,622	-

Bảng 2. Sinh hoá của bệnh nhân

Ngày	03/12	04/12	05/12	06/12	07/12	08/12	11/12
Ure:mmol/l	5,7	11,0	14,9	20,1	20,9	23,3	22,7
Creatinin:umol/l	117	182	240	260	263	270	183
SGOT:U/L	297	237	205	-	-	182	120
SGPT:U/L	500	416	335	-	-	312	305
AU :U/L	535	-	-	-	-	-	526
T-BIL: $\mu\text{mol/l}$	-	49,4	-	-	-	-	-
D-BIL: $\mu\text{mol/l}$	-	20,5	-	-	-	-	-
I-BIL: $\mu\text{mol/l}$	-	28,9	-	-	-	-	-
Na : mmol/l	-	133	132	131	136	139	-
K : mmol/l	-	3,4	3,3	3	3,5	5,0	-
T-Ca: mmol/l	-	1,87	1,84	1,93	2,05	2,26	-
Cl : mmol/l	-	-	85	86	91	94	-
HCO ₃ : mmol/l	-	-	31	-	-	-	-
Glucose: mmol/l	-	-	-	-	-	-	5,7

Bảng 3. Lượng nước tiểu sau 1 tuần điều trị

Tháng 12	03	04	05	06	07	08	09
Lít/24 giờ	0,6	0,8	1,5	2,2	3	5	6

Bảng 4. Nhiệt độ sau 1 tuần điều trị

Tháng 12	03	04	05	06	07	08	09
Nhiệt độ	39,5	40	39	39	8,5	38	7,5

Sau 1 tuần điều trị tích cực, bệnh nhân xin xuất viện về nhà điều trị tiếp.

Chẩn đoán khi ra viện: “Hội chứng DRESS do allopurinol”

III. BÀN LUẬN

Dị ứng thuốc là một biểu hiện lâm sàng thường gặp ở bất kỳ khoa lâm sàng nào. Tỷ lệ mắc khoảng 2-3% trong tổng số các bệnh nhân nhập viện ở Viện Da liễu TW Hà Nội [1] và bệnh viện Da liễu TP. Hồ Chí Minh [2].

Ở Hoa Kỳ, năm 1992 Michael E. Bigby [6] đã nhận xét tỷ lệ dị ứng thuốc chiếm khoảng 2-3% tổng số bệnh nhân được nhập viện. Đặc biệt tỷ lệ này tăng từ 50-80% khi bệnh nhân được điều trị ampicillin và allopurinol cùng lúc.

Ở Pháp, năm 2008 Descamps V.[5] công tác ở khoa Da, CHU Bichat- Claude Bernard, Paris ghi nhận tỷ lệ nhập viện do dị ứng thuốc là 10%; ngoài ra bệnh nhân còn nhập viện ở khoa Nhiễm và khoa Khớp.

Hội chứng Dress rất hiếm gặp, ngay ở Mỹ trong vòng 5 năm (1995-2000) chỉ mới công bố 11 trường hợp. Nguyên nhân, thường do phản ứng một số loại thuốc đặc biệt là allopurinol trong điều trị tăng acid uric máu. Thật vậy theo tác giả Israel: Arie Markel; tạp chí IMAJ 2005, allopurinol đã được dùng nhiều trong tăng acid uric máu và gout cách đây 30 năm. Tuy nhiên, chỉ có 2% dùng thuốc này bị dị ứng da, và có thể xảy ra hội chứng

này. Theo Arellano và Sacristan công bố 60% bệnh nhân xảy ra hội chứng Dress khi dùng allopurinol đồng thời với lợi tiểu Thiazide ở bệnh nhân lớn tuổi[3].

Một nhóm dược học lâm sàng ở Tours Pháp, đã công bố năm 2005 với tỉ lệ tử vong 25% ở người già dùng allopurinol xảy ra phản ứng nặng gọi là hội chứng Dress. Họ cũng khuyên nên giảm liều allopurinol khi độ thanh thải creatinine < 80ml/p để tránh xảy ra hội chứng này.

Một số tác giả cho rằng có sự tái hoạt động của virus nội bào như HHV6, CMV..., do thuốc không được chuyển hóa trong tế bào, từ đó kích hoạt virus tái hoạt động, làm nặng thêm bệnh cảnh lâm sàng. Một số tác giả đã chứng minh xuất hiện IgM của HHV6 từ âm tính lúc vào viện chuyển sang dương tính vài ngày sau đó. Hội chứng này tiến triển chậm, với bệnh cảnh sốt cao, tổn thương đa phủ tạng, thường rất dễ chẩn đoán nhầm với nhiễm trùng huyết hoặc bội nhiễm các loại vi trùng ác tính như tụ cầu vàng. Bệnh có thể diễn tiến nặng dần và có thể đưa đến tử vong nếu không được điều trị sớm corticoide toàn thân[3].



Bệnh viện Trung ương Huế

Trường hợp này, chúng tôi nghĩ đến dị ứng allopurinol vì các lý do:

1. Xuất hiện bệnh sau 2-3 tuần điều trị allopurinol, bệnh nhân có sử dụng colchicin nhưng y văn ít đề cập đến dị ứng với thuốc này, và lại các tác dụng phụ của colchicin chủ yếu gây tổn thương ở dạ dày - ruột, giảm bạch cầu[7]

2. Bệnh nhân có các biểu hiện:

- Tổn thương tế bào gan cấp với sự gia tăng men gan gấp 3-7 lần bình thường. Kết quả SGOT và SGPT ngày 3/12: 297 và 500 U/L.

- Đỏ da bong vảy toàn thân.

Phù hợp với các triệu chứng dị ứng thuốc do allopurinol.

Các xét nghiệm urée và creatinin ngày 5/12 là 14,9 mmol/l và 240 umol/l, lượng nước tiểu ít khoảng <0,8lít/ ngày, cho thấy bệnh nhân bắt đầu có triệu chứng suy thận cấp. Bệnh nhân được điều trị Furosemide 40mg x 4 viên/ngày, phối hợp với điều chỉnh nước - điện giải. Chúng tôi chỉ định điều trị Prednisolon liều cao theo tài liệu hướng dẫn xử trí dị ứng thuốc allopurinol. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng trong các trường hợp dị ứng thuốc nặng như hội chứng Stevens- Johnson và Lyell, việc sử dụng Corticoid toàn thân đang được bàn cãi nhiều vì có nguy cơ làm tăng tỷ lệ tử vong do gia tăng nguy cơ nhiễm khuẩn [6].

- Sốt 39^o5 vẫn tiếp tục kéo dài, công thức máu ngày 7/12/2008 cho thấy bạch cầu vẫn còn cao 16.0 x 10⁹/L, đặc biệt tỷ lệ bạch cầu eosinophil rất cao 40,7%.

Ngày 9/12/2008 bệnh nhân giảm sốt, đại nhiều lên 6 lít/ngày, ăn uống được, toàn trạng ngày một khá lên.

Qua các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ghi nhận được ở bệnh nhân này, chúng tôi xin đưa ra chẩn đoán cuối cùng khi ra viện là “Hội chứng DRESS do allopurinol”

Dị ứng thuốc nặng thường tập trung trong 3 hội chứng Stevens-Johnson, Lyell và DRESS. Cần lưu ý các phản ứng phản vệ với biểu hiện mê đay, phù Quincke và tình trạng sốc.

- Hội chứng Stevens-Johnson/Lyell: đặc trưng bởi luôn luôn có tổn thương niêm mạc và dấu Nikolsky (+): miết da làm bong lớp thượng bì là bằng chứng cho tình trạng hoại tử da.

- DRESS: độ nặng liên quan đến nhiều phủ tạng bị tổn thương (gan, thận, tim, phổi, thần kinh...), có thể xuất hiện nhiều biểu hiện khác nhau sau khi ngưng thuốc. Sinh bệnh lý của các loại dị ứng thuốc khác nhau và chưa được hiểu rõ. Mới đây, sinh bệnh lý của DRESS đã được sáng tỏ, các thuốc được chứng minh làm tái hoạt các loại virus thuộc nhóm herpes (HHV6, EBV, CMV) và điều này giải thích cho sự xuất hiện các tổn thương phủ tạng [5].

Nhiễm độc da	Các biểu hiện lâm sàng và sinh học
Stevens-Johnson / Lyell	Đau da Trợt niêm mạc Bong da: dấu Nikolsky Ban xuất huyết
DRESS	Sốt cao Phù mắt Đỏ da Sung nhiều hạch Hội chứng tăng bạch cầu đơn nhân Tăng bạch cầu ưa acid Hủy tế bào gan Suy thận
Phù Quincke và Sốc phản vệ	Hạ huyết áp Phù môi trên và dưới Khó thở
Viêm mạch	Ban xuất huyết thâm nhiễm, hoại tử da

IV. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

4.1. Hội chứng Dress là hội chứng hiếm gặp, việc chẩn đoán không khó nếu được chú ý ngay từ đầu, với triệu chứng lâm sàng phong phú: phát ban đỏ do thuốc, sốt kéo dài, tăng bạch cầu ưa acid và tổn thương nhiều tạng hay gặp là: gan, thận, tim, phổi...

4.2. Hội chứng Dress có chỉ định sớm corticoide toàn thân. Tỷ lệ tử vong khá cao ngay ở những nước phát triển. Cần thận trọng dùng allopurinol ở người già có giảm chức năng thận.

4.3. Các thầy thuốc lâm sàng cần lưu ý, ngoài allopurinol, các thuốc thường hay sử dụng như thuốc chống co giật, salazopyrine, và mới đây nhất ranelate de strontium thường gây nhiễm độc da đặc biệt là hội chứng DRESS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Văn Hiến. (2007) "*Dị ứng thuốc*", Bệnh Da liễu, Trường Đại học Y Hà Nội, trang 36 - 44.

2. Phạm Thị Tiếng. (1997) "*Trúng độc da do thuốc*", Bệnh Da liễu, Trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, trang 310-327

3. Nguyễn Đình Vũ, *Hội chứng DRESS sau dùng allopurinol ở bệnh nhân Gout* (Phát hiện đầu tiên tại BVTW Huế, Việt Nam), <http://www.bvtwhuc.com.vn/index.asp?folder=TinTuc&lang=vn&MaTTSK=104>

4. Descamps V.(2008) "*Toxidermies des traitements à visée rhumatologique*", *Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, N° 181, Novembre, p.22-27.

5. Mark G. Lebwohl. (2006) "*Toxic epidermal necrolysis and Stevens- Johnson syndrome*", *Treatment of skin disease*, p.657- 660

6. Michael E. Bigby. (1992) "*Drug eruption*", *Manual of clinical problems in dermatology*, p.34-36. Little, Brown and Company.

7. Touitou Y. (1976) *Dictionnaire pratique de pharmacologie clinique*, p.318