Overview

Drug- induced Severe Cutaneous Adverse Reaction

Nguyen Van Khiem^{*} , Le Thi Minh Huong

Vietnam National Children's Hospital, No 18/879 La Thanh road, Dongda, Hanoi, Vietnam

Received 08 December 2020

Accepted 26 December 2020

Severe Cutaneous Adverse Reaction (SCAR) due to drugs is a group of drug allergic reactions that cause serious damage to the skin and mucous membranes, in severe cases can affect organs, even fatal. All drugs have the potential to cause an allergic reaction, but antibiotics and antiepileptic drugs are drugs with a high rate of hypersensitivity reactions. In addition to medications, some infectious agents such as *Mycoplasma pneumonia* can also cause SCAR, especially in children.

^{*}Tác giả liên hệ.

E-mail address: bskhiem8x@gmail.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v4i6.275>

Phản ứng da nặng do thuốc

Nguyễn Văn Khiêm*, Lê Thị Minh Hương

Bệnh viện Nhi Trung ương, Số 18/879 La Thành, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 08 tháng 12 năm 2020

Chấp nhận đăng ngày 26 tháng 12 năm 2020

1. Định nghĩa

Phản ứng da nặng (Severe Cutaneous Adverse Reaction - SCAR) do thuốc là một nhóm các phản ứng dị ứng thuốc gây tổn thương nghiêm trọng đến da và niêm mạc, trong những trường hợp nặng có thể ảnh hưởng đến các cơ quan nội tạng, thậm chí gây tử vong. Mọi loại thuốc đều có khả năng gây ra phản ứng dị ứng, tuy nhiên thuốc kháng sinh và các thuốc chống động kinh là những thuốc có tỷ lệ gặp phản ứng quá mẫn cao. Ngoài thuốc, một số tác nhân nhiễm trùng như *Mycoplasma pneumonia* cũng có thể gây ra SCAR, đặc biệt ở trẻ em. Trong bài này, xin được tập trung vào SCAR do thuốc. Yếu tố nguy cơ của phản ứng dị ứng thuốc và mức độ nghiêm trọng trên lâm sàng phụ thuộc vào đáp ứng miễn dịch của mỗi bệnh nhân, liều lượng thuốc sử dụng, thời gian điều trị, yếu tố miễn dịch di truyền bẩm sinh, đặc biệt là allel HLA [1,2,10,12].

SCAR bao gồm các hội chứng sau:

- Hội chứng Steven – Johnson (SJS)
- Hội chứng hoại tử thượng bì nhiễm

- độc (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN, trước đây còn được gọi là hội chứng Lyell)

- Hội chứng chuyển tiếp giữa SJS và TEN (SJS/TEN overlap)

- Hội chứng phản ứng với thuốc có triệu chứng toàn thân và tăng bạch cầu ái toan (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS).

- Ban mụn mủ toàn thân cấp tính (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP).

Gần đây, phát ban cố định do thuốc thể bong nước lan tỏa (Generalized Bullous Fixed Drug Eruption, GBFDE) cũng được một vài tác giả xếp vào nhóm SCAR. Tuy nhiên GBFDE thường ít nguy hiểm hơn và rất hiếm gặp ở trẻ em [13,15].

Trong các hội chứng trên, SJS, TEN và hội chứng chồng lấp SJS/TEN được cho là cùng một bệnh với các mức độ nặng khác nhau. Trong bài này, chúng được kí hiệu chung là SJS-TEN [1,3-4].

2. Dịch tễ

Các phản ứng trên da chiếm khoảng 35% các tác dụng phụ do thuốc ở trẻ em. Tuy nhiên, đa số các phản ứng này là nhẹ và

*Tác giả liên hệ.

E-mail address: bskhiem8x@gmail.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v4i6.275>

không nguy hiểm. SCAR chỉ chiếm khoảng 2% - 6,7% các phản ứng da do thuốc. Trong nhóm SCAR ở trẻ em, SJS-TEN thường gặp nhất, tiếp đó là DRESS và AGEP. Tỷ lệ trẻ mắc của SCAR ở mức rất thấp, < 10 trường hợp/1 triệu trẻ/1 năm [1,4-6].

Thuốc là nguyên nhân chính của hầu hết các trường hợp SCAR ở trẻ em. Các nhóm thuốc thường gây dị ứng nhất bao gồm thuốc chống động kinh có vòng thơm, kháng sinh (chủ yếu là β -lactam), allopurinol và thuốc chống viêm không steroid (NSAID). Tuy nhiên, cũng có khoảng 20% SCAR không xác định được nguyên nhân [1,4-6].

Tỷ lệ tử vong ở trẻ bị SCAR vào khoảng 10% với DRESS, 1%-5% cho SJS, lên đến 25% - 35% ở trẻ TEN. AGEP có tỷ lệ tử vong dưới 5%. Với sự phát triển của y học, tỷ lệ tử vong do SCAR đang giảm xuống nhưng vẫn còn cao hơn so với người lớn [1,4-6].

Tại Việt Nam, chưa có thống kê nào về tỷ lệ SCAR ở trẻ em. SJS/TEN được báo cáo thông qua hệ thống ADR quốc gia giai đoạn 2010 - 2015 ghi nhận 136 trường hợp, chiếm 0,91% các trường hợp ADR trên da. Các thuốc tác nhân chủ yếu là carbamazepine và allopurinol [1,4-6].

3. Cơ chế bệnh sinh

Dị ứng thuốc thuộc nhóm B trong các tác dụng không mong muốn do thuốc (không dự đoán được, không do tác dụng được lý). Phản ứng dị ứng thuốc là các phản ứng với thuốc qua cơ chế miễn dịch. Các SCAR đều là quá mẫn muộn, thuộc type IV theo phân loại quá mẫn của Gell và Coombs. Cơ chế của SCAR trong nhóm này có sự tham gia của các tế bào T với vai trò điều khiển các hình thức khác nhau của tế bào viêm gây nên các phản ứng viêm và tổn thương mô như kích thích gây độc tế bào

của cả CD4 và CD8 (IVc), sự tham gia của monocyte (IVa), bạch cầu ái toán (IVb) hoặc bạch cầu trung tính (IVd).

Phản ứng dị ứng thuốc chỉ xảy ra ở một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân được điều trị bằng một loại thuốc nhất định. Có khả năng là nhiều yếu tố, cả di truyền và môi trường, liên quan đến việc xác định cá nhân nào trong một quần thể ngẫu nhiên lớn sẽ phát triển phản ứng dị ứng với một loại thuốc nhất định. Sự hiện diện của dị ứng không phải là một yếu tố nguy cơ của dị ứng thuốc, mặc dù bệnh nhân bị hen suyễn không được kiểm soát có thể dễ bị phản ứng nghiêm trọng hơn (như trường hợp dị ứng thực phẩm). Về mặt lý thuyết, các yếu tố di truyền ở các loại khác nhau, hoạt động ở các mức độ khác nhau, có thể cần phải cùng tồn tại trong một cá thể trước khi xảy ra phản ứng dị ứng thuốc. Một số HLA là yếu tố nguy cơ rõ rệt với SCAR. Kết quả từ các nghiên cứu có nhiều ứng dụng trong thực hành lâm sàng, với chiến lược tầm soát HLA nguy cơ cao trước khi dùng thuốc cho bệnh nhân. Các nghiên cứu dịch tễ cho thấy, tỷ lệ mang HLA-B*15:02 và HLA-B*58:01 ở dân tộc Kinh (Việt Nam) lên đến 13,5% và 6,5%. Các nghiên cứu trong nước cho thấy, người có HLA-B*15:02 có tỷ lệ bị SCAR với carbamazepine cao gấp gần 27 lần so với người không có HLA-B*15:02 [3-6].

4. Biểu hiện lâm sàng và chẩn đoán

4.1. SJS và TEN

4.1.1. Chỉ số ngày: Là thời gian được tính từ khi dùng thuốc đến khi có biểu hiện dị ứng.

SJS và TEN xuất hiện trong vòng 4 tuần (4 - 28 ngày) sau khi bắt đầu dùng thuốc. Bệnh cũng có thể xuất hiện vài ngày sau khi đã dùng thuốc với những thuốc có thời gian bán thải dài. Trong những trường hợp dùng

lại thuốc đã từng gây SJS và TEN trước đây, bệnh có thể xuất hiện rất nhanh, thậm chí trong vài giờ. Cũng có những trường

hợp thời gian dùng thuốc trước khi phát bệnh lên đến 8 tuần.

Bảng 1. Một số HLA liên quan đến dị ứng thuốc

Thuốc	Kiểu hình dị ứng	HLA nguy cơ	Quần thể được báo cáo
Carbamazepine	SJS-TEN	HLA-B*15:02	Đông Nam Á, Đông Á, Anh, Bắc Mỹ
	SJS-TEN	HLA-B*15:11	Nhật Bản, Hàn, Trung Quốc
	DRESS, SJS-TEN	HLA-B*31:01	Đài Loan, Nhật, Hàn, châu Âu, Bắc Mỹ
Lamotrigine	SJS-TEN, DRESS	HLA-A*24:02	Trung Quốc, Hàn Quốc
	SJS-TEN	HLA-B*15:02	Trung Quốc, Thái Lan
Dapsone	DRESS	HLA-B*13:01	Đông Nam Á, Úc, Nhật Bản
Allopurinol	DRESS, SJS-TEN	HLA-B*58:01	Trung Quốc, Thái Lan, Nhật, châu Âu
	DRESS, SJS-TEN	HLA-A*33:03	Nhật, Hàn, Italy
Abacavir	DRESS	HLA-B*57:01	Da trắng
Nevirapine	DRESS	HLA-C*04:01	Đông Phi
Methimazole	DRESS	HLA-B*38:02	Đông Á, châu Âu

hình, với 2 vòng, có hoại tử trung tâm và có xu hướng hợp ban lại với nhau.

4.1.2. Tiền triệu chứng

Triệu chứng khởi đầu không đặc hiệu và có thể trước tổn thương da 1-3 ngày trong 1/3 các trường hợp. Các triệu chứng thường gặp là sốt cao, đau niêm mạc, nhức mắt, đau đầu, viêm mũi, mệt, ho, đau họng, đau cơ (hội chứng giống cúm). Sợ ánh sáng, nuốt đau, nóng rát và nhức kết mạc có thể là triệu chứng sớm của tổn thương niêm mạc.

4.1.3. Tổn thương da

Những vị trí tổn thương da sớm là trước xương ức, mặt, đầu gần của chi, lòng bàn tay, bàn chân. Ban da có thể lan đến đầu xa của chi và phần còn lại của thân mình trong vài ngày. Da đầu hiếm khi bị tổn thương. Các tổn thương thường đối xứng 2 bên.

Ban đầu, tổn thương là các dát đỏ, xuất huyết ở trung tâm, không rõ ranh giới. Sau vài giờ đến vài ngày, các tổn thương lan rộng, hợp lại với nhau thành đám lớn. Bệnh nhân cũng có thể có ban bia bản không điển

Tổn thương da thường tiến triển nhanh và đạt đỉnh sau khoảng 2 đến 3 ngày. Các tổn thương sẫm màu hơn, phần trung tâm bị

hoại tử, thượng bì bị tách ra dẫn đến bong nước lớn, mềm. Các bong nước có thể trọt vỡ, để lại vùng da đỏ bên dưới. Bong nước căng có thể gặp trong giai đoạn đầu, hoặc ở lòng bàn tay, bàn chân. Dấu hiệu Nikolsky dương tính. Bệnh nhân thường đau rất nhiều, nhất là khi da đã trọt.

Với những trẻ bị SJS-TEN liên quan đến *Mycoplasma pneumonia*, tổn thương da thường rất ít mà chủ yếu là tổn thương niêm mạc.

4.1.4. Tổn thương niêm mạc

Tổn thương niêm mạc gặp trong hơn 90% trường hợp, và ở ít nhất 2 vị trí và có thể là biểu hiện ban đầu trong 1/3 trường

hợp. Viêm đau, loét vùng bề mặt niêm mạc xuất hiện trong 87 – 100% trường hợp TEN.

Tổn thương mắt gặp trong 80% bệnh nhân, đa số là viêm kết mạc nặng có giả mạc. Loét giác mạc, viêm màng bồ đào cũng có thể gặp. Các tổn thương mắt có thể để lại di chứng gây giảm thị lực của bệnh nhân, sẹo, dính ở mi mắt và kết mạc nếu chăm sóc không tốt.

Tổn thương niêm mạc miệng và môi ban đầu có thể là các dát đỏ, sau xuất hiện bong nước, loét trợt niêm mạc, hình thành giả mạc, gây đau nhiều và ảnh hưởng đến khả năng ăn uống của bệnh nhân. Giai đoạn sau ở môi có thể hình thành vảy tiết đen dày, làm bệnh nhân khó cử động môi, miệng.

Tổn thương niêm mạc tiết niệu gặp ở 2/3 số bệnh nhân, gây nên các triệu chứng nóng rát, tiểu buốt, tiểu khó. Tổn thương niêm mạc sinh dục ở phụ nữ như âm hộ, âm đạo gây đau nhiều, có thể có viêm dính để lại di chứng lâu dài như co kéo, hẹp đường sinh dục nếu không được can thiệp kịp thời.

Tổn thương niêm mạc ở tai, mũi, hậu môn cũng có thể gặp. Tổn thương niêm mạc thực quản, khí phế quản ít gặp hơn và dấu hiệu tiên lượng nặng.

4.1.5. Tổn thương toàn thân

Các tổn thương toàn thân có thể do loét trợt niêm mạc hô hấp, tiêu hóa hoặc biến chứng của mất da.

- Xuất huyết tiêu hóa do loét trợt niêm mạc dạ dày, tá tràng, ruột.

- Viêm phổi, viêm phế quản, phù phổi (30% có biến chứng phổi).

- Viêm cầu thận, hoại tử cầu thận (albumin niệu, đái máu, tăng creatinin).

- Viêm gan (tăng transaminase, hoại tử tế bào gan), viêm tụy.

- Cơ quan tạo máu: số lượng bạch cầu giảm nhất là bạch cầu trung tính và cả

lympho bào, số lượng tiểu cầu giảm cả ở ngoại vi và trung tâm.

- Rối loạn nước điện giải: mất nước do rối loạn lọc nước tiểu, thoát dịch qua thương tổn da, do không ăn uống được, rối loạn chuyển hoá muối nước.

4.1.6. Mô bệnh học

- Ở thương tổn sớm, trên mô bệnh học nhuộm PAS/HE có thể thấy từng nhóm tế bào biểu mô gai hoại tử tạo thành từng nhóm bất màu hồng đồng nhất, xen kẽ với một số tế bào viêm là các bạch cầu đơn nhân và bạch cầu đa nhân.

- Ở thương tổn muộn và nặng, các tế bào biểu mô gai hoại tử nhiều hơn, tế bào biểu mô đáy thoái hoá lỏng dẫn đến hiện tượng tách thượng bì khỏi trung bì và toàn bộ các lớp tế bào biểu mô của thượng bì hoại tử, chỉ có lớp sừng còn nguyên vẹn. Một số trường hợp các lớp nông của thượng bì hoại tử nặng hơn các lớp sâu, tạo thành các khe ở giữa 2 lớp của thượng bì.

- Bạch cầu đơn nhân và BCDNTT có thể xâm nhập vào những vùng hoại tử và tế bào hoại tử.

- Trên hóa mô miễn dịch có thể thấy nhiều tế bào T CD8.

4.1.7. Chẩn đoán

- Chẩn đoán SJS và TEN chủ yếu dựa vào tổn thương da điển hình, tổn thương niêm mạc từ 2 vị trí trở lên, tiền sử dùng các thuốc có nguy cơ với thời gian thích hợp. Trong một số trường hợp khó, sinh thiết da làm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch có thể cung cấp một số thông tin hữu ích.

- Chẩn đoán thuốc nguyên nhân dựa trên bảng đánh giá ALDEN. Khi một thuốc nghi ngờ nằm trong nhóm có liên quan mạnh đến các HLA (allopurinol, thuốc chống động kinh có vòng thơm, abacavir), trẻ nên được làm xét nghiệm HLA tương ứng để củng cố chẩn đoán. Các xét nghiệm trên da (test áp

bì), test kích thích không được khuyến cáo do nguy cơ gây lại SCAR.

- SJS và TEN cần được chẩn đoán phân biệt với một số bệnh sau:

- Hồng ban đa dạng thể nặng (major erythema multiform)
- Ban da do tụ cầu (4S)
- Ban xuất huyết ở giai đoạn đầu
- Đông máu nội mạch rải rác với hoại tử trên da
- Hồng ban nhiễm sắc cố định có bong nước
- Ngộ độc hóa chất (methotrexate, colchicine)
- Bồng
- Bệnh mảnh ghép chống chủ
- Bệnh da bong nước tự miễn
- SJS và TEN do nhiễm trùng (Mycoplasma pneumonia)

4.2. DRESS

4.2.1. Chỉ số ngày

Thời gian phơi nhiễm thuốc trong DRESS thường từ 2 đến 6 tuần, dài hơn so với các hội chứng khác trong SCAR.

4.2.2. Triệu chứng da

Tổn thương da thường bắt đầu như hồng ban đa dạng, sau đó tiến triển thành tổn thương lan tỏa, có thể hợp lại. Bệnh nhân thường tổn thương trên 50% diện tích bề mặt cơ thể, cùng với các triệu chứng như phù mắt, tổn thương thâm nhiễm, ban xuất huyết. Mặt và nửa trên thân mình và các chi thường bị ảnh hưởng đầu tiên.

Phù mắt gặp ở 50% số trường hợp, thường đối xứng 2 bên. Viêm và đau ở niêm mạc thường chỉ ở một vị trí và không tiến triển thành loét như trong SJS và TEN.

4.2.3. Triệu chứng toàn thân

Bệnh nhân thường sốt từ 38 đến 40 độ, mệt mỏi, nổi hạch và có thể có biểu hiện của tổn thương nội tạng. Hạch to gặp ở 30-

60% số bệnh nhân, thường to nhẹ (1-2 cm), ở nhiều vị trí.

4.2.4. Tổn thương tạng

Tổn thương một tạng gặp ở 90% các bệnh nhân. Tổn thương từ 2 tạng trở lên gặp ở 50% các bệnh nhân, thường gặp nhất là gan, thận và phổi.

Gan: Gan to, vàng da, suy gan cấp có thể gặp, nhưng đa số các trường hợp là tăng men gan không triệu chứng. Tổn thương gan chủ yếu là ở đường mật, sau đó là thể hỗn hợp, tổn thương tế bào gan đơn độc ít gặp nhất.

Thận: Tổn thương thận thường là viêm kẽ thận cấp, đa số ở các bệnh nhân DRESS do allopurinol.

Phổi: Tổn thương phổi thường là viêm phổi kẽ hoặc tràn dịch màng phổi. Các triệu chứng thường là ho, sốt, khó thở, thở nhanh. Dịch rửa phế quản phế nang có thể thấy nhiều bạch cầu ái toan và lympho T CD8⁺.

Các tạng khác: Tim, tụy, tuyến giáp, cơ, não, thần kinh, mắt, đường tiêu hóa cũng có thể bị tổn thương trong DRESS.

4.2.5. Các bất thường xét nghiệm

- Tăng bạch cầu ái toan trên 700/uL (gặp ở 50 - 90% số trường hợp).

- Tăng lympho không điển hình với nhiều lympho hoạt động, lymphoblast hoặc lympho giống bạch cầu đơn nhân (ở 30-70% số trường hợp)

- Tăng men gan, thường là ALT

- Tái hoạt HHV-6 hoặc các virus khác trong họ HHV (có thể lên tới 40 - 60% bệnh nhân)

4.2.6. Diễn tiến lâm sàng

Các tổn thương da và nội tạng thường cải thiện sau khi dừng thuốc gây dị ứng, trong khoảng 6-9 tuần. Tuy nhiên cũng có các trường hợp kéo dài vài tháng với các đợt lui bệnh và tái phát.

4.2.7. Chẩn đoán

Có nhiều bộ tiêu chuẩn chẩn đoán DRESS đã được đưa ra nhưng tất cả đều dành cho người lớn. Trong số đó, tiêu chuẩn của RegiSCAR (được sửa đổi và phát triển từ tiêu chuẩn của Kardaun và cộng sự) được áp dụng rộng rãi nhất gần đây. Ngoài ra, có thể sử dụng tiêu chuẩn của hội SCAR Nhật Bản là SCAR-J.

Chẩn đoán thuốc nguyên nhân cũng theo các nguyên tắc tương tự như SJS-TEN: khai thác bệnh sử chi tiết để xác định thuốc phù hợp với chỉ số ngày, xét nghiệm HLA liên quan với thuốc nghi ngờ. Các xét nghiệm in vitro cũng không được khuyến cáo do nguy cơ gây SCAR.

4.3. AGEP

4.3.1. Triệu chứng lâm sàng

Các mụn mủ thường xuất hiện sau vài giờ đến vài ngày từ lúc dùng thuốc. Tổn thương điển hình là các mụn mủ phát triển nhanh từ vài chục đến vài trăm, nhỏ như đầu đinh ghim, vô khuẩn, trên nền da đỏ và không liên quan đến nang lông. Các mụn mủ thường xuất hiện đầu tiên ở mặt và nếp gấp, sau đó lan đến các chi và thân mình. Tuy nhiên cũng có trường hợp tổn thương chỉ khu trú một vùng.

Các mụn mủ cũng đôi khi đi kèm phù mắt hay các tổn thương không đặc hiệu như ban xuất huyết ở chân, tổn thương bia bản không điển hình, bọt nước hay mụn nước. Những ca nặng có thể có các mụn mủ hợp lại với nhau gây nên loét bề mặt, dễ nhầm lẫn với SJS. Tổn thương niêm mạc không thường gặp, nếu có cũng chỉ giới hạn ở môi.

Trong pha cấp, bệnh nhân thường sốt trên 38 độ. Xét nghiệm máu có tăng bạch cầu trung tính, thường trên 7 G/l. Các tổn thương nội tạng không phổ biến nhưng có thể xảy ra trong AGEP, đặc biệt ở bệnh nhân lớn tuổi. Tăng men gan nhẹ hoặc tăng

creatinin có thể hồi phục được báo cáo ở một vài bệnh nhân.

4.3.2. Mô bệnh học

Mô bệnh học tổn thương da thường có các xốp bào dưới lớp sừng và/hoặc các mụn mủ trong thượng bì. Có thể gặp các tế bào sừng bị hoại tử, phù lớp trung bì, thâm nhiễm quanh mạch chủ yếu là bạch cầu trung tính và ít bạch cầu ái toan. Không thấy các tổn thương trong vảy nên thể mủ như tăng gai, giãn rộng các nhú bì.

4.3.3. Diễn tiến lâm sàng

Tổn thương da thường tự phục hồi sau 1 đến 2 tuần sau khi dừng thuốc gây dị ứng mà không cần điều trị. Khi đó mụn mủ khô, bong vảy mỏng, không để lại sẹo. Tuy nhiên, nhiễm trùng thứ phát có thể xảy ra ở người già hoặc bệnh nhân có nhiều bệnh nền.

4.3.4. Chẩn đoán

Chẩn đoán AGEP dựa vào tiền sử dùng thuốc nghi ngờ, các tổn thương da dạng mụn mủ điển hình như đã mô tả ở trên, sau khi đã loại trừ các nguyên nhân nhiễm khuẩn da. Mô bệnh học có thể có ích trong những trường hợp cụ thể.

Các test áp trên da có thể hữu ích để xác định nguyên nhân gây AGEP. Test áp thước được tiến hành sau 4 đến 6 tuần sau khi khỏi bệnh. Một kết quả dương tính có thể khẳng định thuốc gây ra AGEP, nhưng kết quả âm tính không thể loại trừ hoàn toàn.

4.3.5. Chẩn đoán phân biệt

- Vảy nến thể mủ lan tỏa cấp tính
- Hội chứng SJS và TEN
- Bệnh Sneddon-Wilkinson

- Hội chứng DRESS (giai đoạn bong vảy)
- Bệnh chốc bông nước.

Bảng 2. Tóm tắt đặc điểm lâm sàng của SCAR

	Thuốc gây dị ứng	Chỉ số ngày	Triệu chứng sớm	Tổn thương da	Tổn thương niêm mạc	Triệu chứng toàn thân
SJS - TEN	- Thuốc chống động kinh. - Allopurinol Kháng sinh NSAID	4-28 ngày. Ngăn hơn nếu dùng lại.	Sốt > 38°C Khó chịu họng, mắt Ban da	SJS: tách da <10% BSA. TEN: tách da >30% Chuyển tiếp SJS/TEN: 10-30% BSA Bia bắn không điển hình (phẳng hoặc hơi gồ) Dấu Nikolsky Xuất huyết môi	Tổn thương từ 2 hốc niêm mạc tự nhiên: Mắt Mũi hầu Hậu môn Sinh dục	Gan: tăng men gan thoáng qua Suy thận (có thể do mất dịch) Hạ bạch cầu
DRESS	Thuốc chống động kinh Allopurinol Dapsone NSAIDs	2-6 tuần	Sốt > 38°C Ban da Hội chứng giả cúm	Ban dát sẩn đa hình thái Viêm da bong vảy Phù mắt	Rất hiếm, thường chỉ trong hội chứng chồng lấp với SJS-TEN	Gan: Tăng men gan Suy thận Viêm phổi tăng BC ái toan, viêm màng não, viêm cơ tim, viêm tụy. Hạch to >1 cm ở 2 vị trí trở lên Bất thường huyết học: bạch cầu không điển hình, BCAT >1,5 G/L Bằng chứng nhiễm hoặc tái hoạt HHV6, EBV, B19
AGEP	Kháng sinh NSAID Thuốc chống động kinh	Trong vòng 48 giờ đến dưới 2 tuần	Sốt > 38°C	Mụn mủ vô khuẩn li ti trên nền ban đỏ	Rất hiếm	Tăng bạch cầu. Trung tính > 7 G/L Tăng BCAT nhẹ

Hình 1. Tổn thương da và niêm mạc trong SCAR

5. Đánh giá, điều trị và tiên lượng

Điểm quan trọng nhất trong điều trị SCAR chính là dừng ngay thuốc nghi ngờ gây dị ứng. Chăm sóc y tế toàn diện rất cần thiết để tránh các biến chứng cấp tính và di chứng của bệnh. Khi có tổn thương tạng nghiêm trọng, glucocorticoid toàn thân, truyền kháng thể tĩnh mạch (IVIg), các thuốc ức chế miễn dịch hay kháng thể đơn dòng sẽ được cân nhắc sử dụng tùy bệnh cảnh cụ thể và cá nhân hóa tối đa, dù hiệu quả thực tế của các liệu pháp này vẫn còn rất nhiều tranh cãi, chưa có hướng dẫn thống nhất.

5.1. SJS và TEN

SCORTEN (SCORE of Toxic Epidermal Necrolysis) là thang điểm thường được sử dụng ở người lớn để đánh giá nguy cơ tử vong. Nó dựa vào 7 tiêu chí: tuổi > 40, có bệnh ác tính kèm theo, nhịp tim > 120 chu kì/phút, tổn thương da >10% BSA, ure > 10

mmol/l, glucose > 14 mmol/l, bicarbonat < 20 mmol/l. Có thể thấy 3 tiêu chí đầu không phù hợp để áp dụng cho trẻ em. Sẽ cần nghiên cứu nhiều hơn nữa để có thể đưa ra một mô hình đánh giá phù hợp cho trẻ bị SJS-TEN, nhưng điều này sẽ rất khó thực hiện vì tỉ lệ mắc rất thấp và chẩn đoán, điều trị đang không được chuẩn hóa.

Nếu không được chăm sóc y tế kịp thời, SJS và TEN có thể gây tử vong cho trẻ. Các biến chứng mạn tính của SJS-TEN vẫn có thể xảy ra kể cả khi được điều trị sớm, và nó sẽ gây ảnh hưởng rất nhiều đến sức khỏe và chất lượng cuộc sống của trẻ sau này (Bảng 3).

5.1.1. Chăm sóc hỗ trợ tích cực vẫn là điều trị chính trong SJS-TEN

- *Thiết lập môi trường chăm sóc:* Tùy mức độ nặng của trẻ và điều kiện hiện có, cần thiết lập môi trường chăm sóc phù hợp, có khả năng điều chỉnh nhiệt độ, độ ẩm phòng, hạn chế người vào ra, giường có thể di chuyển và thay đổi tư thế.

Bảng 3. Các di chứng của SJS-TEN

Cơ quan	Di chứng
Da	Rối loạn sắc tố da, mọc mụn, loạn dưỡng móng, rụng tóc, sẹo và cốt hóa lạc chỗ
Mắt	Các triệu chứng của bệnh Sicca, bệnh lông mi mọc ngược, giãn mạch giác mạc, sẹo giác mạc, dính mi nhãn cầu, viêm giác mạc và mù lòa
Miệng	Khô miệng, dính miệng, viêm lưỡi mãn tính, sâu răng, bệnh nha chu, bất thường về vị giác, bất thường phát triển răng miệng và bệnh nấm candida
Tiêu hóa	Viêm tụy, hoại tử ruột kết, hẹp và lưới thực quản, vi nang và loét ruột dai dẳng
Sinh dục	Hẹp âm đạo, môi dính vào nhau, ứ dịch tử cung âm đạo, ứ kinh âm đạo, đau khi quan hệ, khô âm đạo và hẹp niệu đạo
Phổi	Viêm phế quản tắc nghẽn mãn tính và viêm tiểu phế quản, giãn phế quản, sẹo ở họng và thanh quản
Miễn dịch	Hội chứng Sjögren, lupus ban đỏ hệ thống và viêm tuyến giáp tự miễn
Tâm thần	Lo lắng và trầm cảm

- *Chăm sóc da*: Tùy thuộc vào mức độ tổn thương da cần có kế hoạch chăm sóc cụ thể, tránh làm tổn thương da thêm cho trẻ. Sử dụng các gạc không dính, hút ẩm tốt, có khả năng kháng khuẩn khi bị mất da lớn. Các bông nước lớn, ở vùng tì đè có thể chích dẫn lưu dịch nhưng vẫn giữ lại lớp da. Vệ sinh da bằng các dung dịch sát khuẩn nhẹ thường xuyên.

- *Chăm sóc niêm mạc*: Cần quan tâm đúng mức để hạn chế các di chứng mạn tính cho bệnh nhân. Có thể sử dụng corticoid tại chỗ khi tổn thương viêm dính nhiều như ở vùng sinh dục. Các tổn thương mắt cần được đánh giá bởi bác sĩ chuyên khoa ngay khi nhập viện.

- *Bồi phụ dịch, điện giải và dinh dưỡng*: Hồi sức dịch rất quan trọng để ngăn ngừa các biến chứng do giảm thể tích tuần hoàn, cần được theo dõi sát và điều chỉnh cho từng trẻ, tùy thuộc vào diện tích mất da, cân nặng... Cần đảm bảo dinh dưỡng cho trẻ để

tăng khả năng hồi phục, đặc biệt ở những khi tổn thương niêm mạc miệng nhiều, khó khăn trong ăn uống đường miệng.

- *Kiểm soát đau*: Trẻ cần được đánh giá đau và dùng giảm đau đầy đủ, đặc biệt là khi thay băng hoặc vận chuyển. Đau ở vùng niêm mạc có thể sử dụng thuốc gây tê tại chỗ như gel lidocain.

- *Kiểm soát nhiễm trùng*: Không nên dùng kháng sinh bừa bãi do làm tăng nguy cơ nhiễm nấm; cần đánh giá nhiễm trùng thường xuyên và dùng kháng sinh khi ngay khi có chỉ định.

- *Các điều trị hỗ trợ khác*: Dự phòng xuất huyết tiêu hóa bằng thuốc ức chế bơm proton; dự phòng huyết khối ở trẻ nguy cơ cao....

5.1.2. Điều trị miễn dịch toàn thân

Cần nhắc khi có tổn thương tạng nặng, cần được cá nhân hóa tối đa. Hiện chưa có khuyến cáo thống nhất, hiệu quả còn tranh cãi.

5.2. DRESS

Dừng ngay thuốc nghi ngờ. Hạn chế tối đa dùng thuốc mới cho đến khi hết. Trong trường hợp trẻ bị dị ứng với thuốc chống động kinh có nhân thơm, valproic acid có thể là lựa chọn thay thế. Trẻ nên được nhập viện để đánh giá toàn diện.

Bảng 4. Một số điều trị toàn thân trong SJS-TEN

Liệu pháp	Corticosteroid	IVIG	Etanercept	Cyclosporin
Cơ chế hoạt động	Ức chế tế bào viêm và những cytokine liên quan đến chúng	Ức chế tương tác Fas - FasL	Ức chế TNF-alpha	ức chế tế bào T, NK, và cytokine viêm
Liều thường dùng	250-1000mg/1,73m ² da mỗi ngày trong 3 ngày, sau đó giảm liều dần; hoặc dùng liều 1-2 mg/kg/ngày (không quá 80mg/ngày) ngắn ngày	0,5-2g/kg/ngày ngày trong 3 đến 5 ngày	25 mg tiêm dưới da một lần.	3 mg/kg/ngày trong 10 ngày, sau đó giảm liều trong 1 tháng.
Chú ý	Có thể làm tăng nguy cơ tử vong ở trẻ TEN do tăng nhiễm trùng	Trẻ em có hiệu quả rõ rệt hơn người lớn	Chưa có nhiều dữ liệu ở trẻ em.	Có thể làm tăng suy thận cấp.

5.2.1. Trẻ có tổn thương tạng nặng

- *Tổn thương gan:* Glucocorticoid toàn thân có lợi ích không rõ ràng. Nếu có suy gan cấp, điều trị hỗ trợ các chức năng gan và cân nhắc ghép gan nếu có điều kiện.

- *Tổn thương phổi và thận:* Khi trẻ có tổn thương phổi (khó thở, bất thường trên CT ngực gợi ý viêm phổi kẽ) hoặc thận (creatinin tăng trên 150% so với nền hoặc tiểu máu hoặc tiểu protein mới xuất hiện), glucocorticoid toàn thân có thể sử dụng với liều từ 0,5 – 2 mg/kg/ngày (prednisone hoặc tương đương, không quá 80 mg/ngày) cho đến khi có cải thiện trên lâm sàng và xét nghiệm, sau đó giảm liều dần trong 8 đến 12 tuần. Giảm liều quá nhanh có thể dẫn đến các đợt tái phát. Cần đánh giá tác dụng phụ của glucocorticoid cho trẻ nếu dùng kéo dài.

5.2.2. Các điều trị miễn dịch toàn thân khác

Cyclosporine, IVIg: Mặc dù không có nhiều bằng chứng, cyclosporine và IVIg có thể là lựa chọn thay thế khi bệnh nhân có tổn thương nội tạng nặng không đáp ứng với corticosteroid toàn thân.

5.2.3. Vai trò của kháng virus

Không có nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) nào đánh giá về hiệu quả điều trị của kháng virus HHV6 và CMV trong DRESS. Tuy nhiên, các kháng virus có thể cân nhắc nếu trẻ có bằng chứng tái hoạt virus và nghi ngờ có liên quan đến các biến chứng nặng như viêm não, viêm đại tràng có loét, thực bào máu...

5.2.4. Theo dõi và tiên lượng

Trẻ nên được theo dõi tiến triển của tổn thương da và các xét nghiệm đánh giá tổn thương tạng như công thức máu, chức năng gan, thận hàng tuần. Đa số trẻ hồi phục hoàn toàn sau một vài tuần đến một vài tháng sau dùng thuốc nguyên nhân. Một số bệnh tự miễn có thể xuất hiện sau khi đã khỏi hoàn toàn DRESS như bệnh Grave, tiểu đường type 1, thiếu máu tan máu.

Trẻ và gia đình cần được giáo dục, hướng dẫn không dùng lại các thuốc đã dị ứng cũng như các thuốc có thể có phản ứng chéo, đặc biệt là các thuốc chống động kinh có nhân thơm.

5.3. AGEP

AGEP là thường tự giới hạn với tiên lượng tốt. Các điều trị bao gồm dừng thuốc nghi ngờ gây dị ứng, chăm sóc hỗ trợ, điều trị viêm da, ngứa da.

Bệnh nhân AGEP nặng có thể cần nhập viện điều trị, bù dịch, điện giải, hỗ trợ dinh dưỡng khi các tổn thương lan rộng và sốt. các trường hợp tử vong thường liên quan đến bội nhiễm da hoặc rối loạn điện giải-dịch.

Có thể sử dụng corticosteroid bôi da có độ mạnh vừa phải (bậc 4) trong 1 tuần. Ở giai đoạn bong vảy, dưỡng ẩm da có thể giúp hồi phục nhanh hơn.

Tài liệu tham khảo

- [1] Epidermal necrolysis (Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis): Historical considerations. *Dermatologica Sinica* 2013;31(4):169–174.
- [2] Donald L, Stanley S, Francisco B et al. *Pediatric Allergy: Principles and Practice*, Elsevier 2016.
- [3] Nguyen DV, Vidal C, Chu HC et al. Human leukocyte antigen-associated severe cutaneous adverse drug reactions: from bedside to bench and beyond. *Asia Pacific Allergy* 2019, 9(3):e20. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2019.9.e20>.
- [4] McPherson T, Exton LS, Biswas S et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people, 2018. *British Journal of Dermatology* 2019;181(1):37–54. <https://doi.org/10.1111/bjd.17841>.
- [5] Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M et al. Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2017;153(6):514–522. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5668>.
- [6] Antoon JW, Goldman JL, Lee B et al. Incidence, outcomes, and resource use in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pediatric Dermatology* 2018;35(2):182–187. <https://doi.org/10.1111/pde.13383>.
- [7] Wang CW, Yang LY, Chen CB et al. Randomized, controlled trial of TNF- α antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. *J Clin Invest* 2019;128(3):985–996. <https://doi.org/10.1172/JCI93349>.
- [8] White KD, Abe R, Ardern-Jones M et al. SJS/TEN 2017: Building Multidisciplinary Networks to Drive Science and Translation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(1):38–69. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.11.023>.
- [9] Burks AW, Holgate ST, O'Hehir RE et al. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, Elsevier 2019.
- [10] Chen YC, Cho YT, Chang CY et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. *Dermatologica Sinica* 2013;31(4):196–204. <https://doi.org/10.1016/j.dsi.2013.09.006>.
- [11] Kang S. *Fitzpatrick's Dermatology*, 9th Edition, McGraw-Hill Education 2018.
- [12] Halevy S. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *Advances in Diagnosis and Management of Cutaneous Adverse Drug Reactions: Current and Future Trends*. Springer 2019, 105–122.
- [13] Francesca M, Carlo C, Silvia C et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic

- symptoms (DRESS) in children. *Acta*
<https://doi.org/10.23750/abm.v90i3-S.8167>
- [14] Ramien M, Goldman JL. (2020). Pediatric SJS-TEN: Where are we now?. *F1000Res* 2020; 9:F1000 Faculty Rev-982. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20419.1>.
- Biomed 2019;90(Suppl 3):66–79.
- [15] Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016;71(2):149–161. <https://doi.org/10.1111/all.12774>