

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG



NGUYỄN VĂN KHIÊM

**PHẢN ỨNG DA NẶNG DO THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH
VÀ VAI TRÒ DỰ BÁO CỦA HLA-B*15:02, HLA-A*31:01,
THỤ THỂ TẾ BÀO LYMPHO T**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HẢI PHÒNG – 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG



NGUYỄN VĂN KHIÊM

**PHẢN ỨNG DA NẶNG DO THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH
VÀ VAI TRÒ DỰ BÁO CỦA HLA-B*15:02, HLA-A*31:01,
THỤ THỂ TẾ BÀO LYMPHO T**

Chuyên ngành: Nhi khoa

Mã số:9720106

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. TS BS Nguyễn Văn Đĩnh
2. PGS.TS Vũ Văn Quang

HẢI PHÒNG – 2023

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Văn Khiêm, nghiên cứu sinh khóa 6, chuyên ngành Nhi khoa, trường Đại học Y Dược Hải Phòng

1. Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, do chính tôi thực hiện dưới sự hướng dẫn của TS.BS Nguyễn Văn Đĩnh và PGS.TS Vũ Văn Quang.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp nhận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 28 tháng 12 năm 2023

Nguyễn Văn Khiêm

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận án này, ngoài sự cố gắng, nỗ lực của bản thân, tôi cũng nhận được sự giúp đỡ của nhiều cá nhân và tập thể. Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin bày tỏ lời cảm ơn tới:

- Ban Giám hiệu, Phòng Quản lý đào tạo Sau đại học, Khoa Y, Bộ môn Nhi và các Phòng ban, Bộ môn khác của Trường Đại học Y Dược Hải Phòng đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

- Ban Giám đốc Bệnh viện Nhi Trung ương, Hội đồng đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học, Trung tâm Thần kinh, Khoa Miễn dịch Dị ứng Khớp, Khoa Xét nghiệm Huyết học, Phòng Kế hoạch tổng hợp đã giúp đỡ tôi trong quá trình thu thập số liệu và hoàn thành luận án.

- Xin chân thành cảm ơn tới Trung tâm công nghệ Gene, Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City, Viện nghiên cứu dữ liệu lớn Vinbigdata đã giúp đỡ tôi thực hiện các xét nghiệm phân tích gene cho người bệnh.

- Xin cảm ơn Quỹ Đồi mới sáng tạo Vingroup (VINIF) của tập đoàn Vingroup đã tài trợ Học bổng đào tạo Tiến sĩ cho tôi với mã số VINIF.2022.TS059.

- Tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc tới PGS.TS Lê Thị Minh Hương, Chủ tịch Chi hội Miễn dịch Dị ứng Nhi khoa Việt Nam, nguyên Phó Giám đốc, nguyên Trưởng khoa Miễn dịch Dị ứng Bệnh viện Nhi Trung ương đã giúp đỡ và định hướng cho tôi theo chuyên ngành Miễn dịch Dị ứng Nhi khoa từ những ngày đầu với luận văn Thạc sĩ và tiếp tục mở rộng nghiên cứu với đề tài Nghiên cứu sinh.

- Tôi xin trân trọng biết ơn tới hai Thầy hướng dẫn là TS.BS Nguyễn Văn Đình, Trưởng khoa Nội chung, Giám đốc Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng của Hệ thống Y tế Vinmec, Giảng viên Trường Đại học Vin và

PGS.TS Vũ Văn Quang, Giảng viên Cao cấp Bộ môn Nhi Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, Trưởng khoa Nhi Bệnh viện Quốc tế Green Hải Phòng – những người đã cho tôi cơ hội và ý tưởng để thực hiện nghiên cứu này, đã dành cho tôi sự quan tâm và hỗ trợ nhiệt tình trong suốt quá trình thực hiện luận án và các công bố quốc tế.

- Tôi cũng xin được chân thành cảm ơn Đảng ủy, Ban giám đốc và Bộ môn Nhi, Học viện YDHCT Việt Nam, anh chị em Y Bác sĩ khoa Miễn dịch Dị ứng Khớp, Bệnh viện Nhi Trung ương nơi tôi đang làm việc, đã luôn động viên, giúp đỡ tôi hoàn thành nhiệm vụ công tác và học tập.

- Xin được cảm ơn tới các bệnh nhi và gia đình đã đồng ý tham gia nghiên cứu để tôi có các số liệu hoàn thiện luận án.

- Con xin được cảm ơn ông bà, bố mẹ hai bên, anh chị em bạn bè đã động viên, khích lệ con vượt qua nhiều thử thách trong suốt quá trình thực hiện học tập Nghiên cứu sinh và hoàn thiện luận án này.

- Xin giành tình cảm và lời cảm ơn tới vợ và các con, những người luôn ở bên cạnh cả khi khó khăn, lẫn khi thuận lợi, luôn là hậu phương vững chắc để tôi có thể giành toàn tâm toàn ý cho quá trình học tập và nghiên cứu.

Hà Nội, ngày 28 tháng 12 năm 2023

Nguyễn Văn Khiêm

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Từ	Thuật ngữ Tiếng Anh	Thuật ngữ Tiếng Việt
ACR	American College of Rheumatology	Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ
ADR	Adverse Drug Reactions	Phản ứng bất lợi do thuốc
AED	Antiepileptic Drug	Thuốc chống động kinh
AGEP	Acute Generalized Exanthematous Pustulosis	Ban mụn mủ toàn thân cấp tính
APC	Antigen Presenting Cell	Tế bào trình diện kháng nguyên
CBZ	Carbamazepin	
CDR	Complementary Determining Region	Vùng xác định bổ sung
CYP	Cytochrome	
DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms	Phản ứng với thuốc có triệu chứng toàn thân và tăng bạch cầu ái toan
FDA	Food and Drug Administration	Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm
HLA	Human Leukocyte Antigen	Kháng nguyên bạch cầu người
IVIg	Intravenous Immunoglobulin	Kháng thể truyền tĩnh mạch
MHC	Major Histocompatibility Complex	Phức hợp hòa hợp mô chủ yếu
MPE	Maculopapular Exanthema	Phát ban dát sần
NPV	Negative Predictive Value	Giá trị dự đoán âm tính
NST		Nhiễm sắc thể
OXC	Oxcarbazepin	

PPV	Positive Predictive Value	Giá trị dự đoán dương tính
SCARs	Severe Cutaneous Adverse Reactions	Phản ứng da nặng
SCORTEN	SCORE of Toxic Epidermal Necrosis	
Sens	Sensitivity	Độ nhạy
SJS	Steven – Johnson Syndrome	Hội chứng Steven – Johnson
Spec	Specificity	Độ đặc hiệu
TCR	T Cell Receptor	Thụ thể tế bào T
TCR-r	T Cell Receptor repertoire	Tập hợp các TCR trên tế bào T của một cá thể
TEN	Toxic Epidermal Necrolysis	Hội chứng hoại tử thượng bì nhiễm độc
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN	3
1.1. Sơ lược về dị ứng thuốc.....	3
1.2. Dị ứng nặng do thuốc chống động kinh	4
1.3. Vai trò của HLA và TCR trong cơ chế bệnh sinh phản ứng da nặng do thuốc	16
1.4. Tình hình nghiên cứu.....	24
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	29
2.1. Mục tiêu 1	Error! Bookmark not defined.
2.2.Mục tiêu 2	Error! Bookmark not defined.
2.3.Mục tiêu 3	Error! Bookmark not defined.
2.4. Phương pháp thu thập số liệu.....	Error! Bookmark not defined.
2.5. Sai số và cách khắc phục sai số	Error! Bookmark not defined.
2.6. Xử lý số liệu	Error! Bookmark not defined.
2.7. Đạo đức nghiên cứu.....	Error! Bookmark not defined.
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	49
3.1. Mô tả đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng dị ứng thuốc chống động kinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 01/2015 – 12/2022. 50	
3.1.1. Phân bố bệnh nhân theo thể bệnh.....	52
3.1.2. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu theo thể bệnh	52
3.1.3. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm bệnh.....	54
3.1.4. Mối liên quan giữa HLA-B*15-02 và HLA-A*31:01 với phản ứng da liên quan đến thuốc chống động kinh.....	63
3.2. Khả năng dự báo bệnh của HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 với phản ứng da liên quan đến các thuốc chống động kinh.....	67

3.2.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	67
3.2.2. Khả năng dự báo của HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 trong dị ứng một số thuốc chống động kinh.....	69
3.3. Đặc điểm tái tổ hợp thụ thể tế bào lympho T (TCR) trong các phản ứng da nặng do thuốc chống động kinh có vòng thơm.....	75
Chương 4. BÀN LUẬN	80
4.1. Đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng dị ứng thuốc chống động kinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 01/2015 – 12/2022.....	80
4.1.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh	80
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm bệnh.....	83
4.1.3. Mối liên quan giữa HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 với phản ứng da liên quan đến thuốc chống động kinh.....	95
4.2. Khả năng dự báo bệnh của HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 với phản ứng da liên quan đến các thuốc chống động kinh.....	103
4.2.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	104
4.2.2. Khả năng dự báo của HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 trong dị ứng một số thuốc chống động kinh.....	106
4.3. Đặc điểm tái tổ hợp thụ thể tế bào lympho T (TCR) trong các phản ứng da nặng do thuốc chống động kinh có vòng thơm.....	111
KẾT LUẬN.....	116
KIẾN NGHỊ.....	118
NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI VÀ HẠN CHẾ CỦA LUẬN ÁN	119
NHỮNG CÔNG BỐ LIÊN QUAN TỚI LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Phân loại các dạng dị ứng thuốc	4
Bảng 1.2.	Phân loại thuốc chống động kinh theo thể hệ.....	5
Bảng 1.3.	Tỷ lệ mang alen HLA-B*15:02 trong các dân tộc.....	25
Bảng 2.1.	Đánh giá diện tích da có thương tổn.....	Error! Bookmark not defined.
Bảng 2.2.	Trình tự môi và đầu dò của phản ứng multiplex real-time PCR.....	Error! Booki
Bảng 2.3.	Thành phần phản ứng multiplex real-time PCR khuếch đại HLA-A*31:01 và HLA-B*15:02	Error! Bookmark not defined.
Bảng 2.4.	Chu trình nhiệt.....	Error! Bookmark not defined.
Bảng 2.5.	Tỷ suất chênh	Error! Bookmark not defined.
Bảng 3.1.	Các thuốc liên quan đến phản ứng da được ghi nhận của đối tượng nghiên cứu.....	51
Bảng 3.2.	Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu theo thể bệnh.	53
Bảng 3.3.	Tương quan giữa thể bệnh và thuốc chống động kinh.....	55
Bảng 3.4.	Chỉ số trung bình của hồng cầu và tiểu cầu.....	59
Bảng 3.5.	Chỉ số trung bình của CRP và các chỉ số chức năng gan, thận ..	60
Bảng 3.6.	Phân bố kết quả xét nghiệm HLA và thể bệnh trong nhóm bệnh..	63
Bảng 3.7.	Mối tương quan giữa phản ứng da và yếu tố HLA khi so sánh giữa nhóm dung nạp thuốc và nhóm phản ứng da theo từng loại thuốc động kinh sử dụng.....	64
Bảng 3.8.	Mối tương quan giữa HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 với phản ứng da liên quan đến thuốc chống động kinh.	66
Bảng 3.9.	Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	67
Bảng 3.10.	Kết quả xét nghiệm HLA-B* 15:02 và loại thuốc chống động kinh sử dụng.....	70

Bảng 3.11. Kết quả xét nghiệm HLA-A* 31:01 và loại thuốc chống động kinh sử dụng.....	71
Bảng 3.12. Giá trị dự báo phản ứng da của HLA-B*15:02 và HLA-B*31:01 khi sử dụng carbamazepin và oxcarbazepin.....	73
Bảng 3.13. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo âm tính, giá trị dự báo dương tính của xét nghiệm HLA-A*31:01 và HLA-B*15:02	74

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Con đường chuyển hóa có thể tạo ra các chất chuyển hóa gây độc của thuốc chống động kinh có vòng thơm [22].....	6
Hình 1.2. Cấu trúc các thuốc động kinh vòng thơm.....	7
Hình 1.3. Cấu trúc các thuốc chống động kinh không vòng thơm.....	7
Hình 1.4. Mô hình đề xuất cho sự hình thành miễn dịch của các phản ứng da nặng do thuốc.	8
Hình 1.5. Cơ chế bệnh sinh của phản ứng da nặng	9
Hình 1.6. Tổn thương da và niêm mạc trong phản ứng da nặng.....	15
Hình 1.7. Cấu trúc phân tử của kháng nguyên bạch cầu người [47].....	17
Hình 1.8. Bản đồ giản lược của gen HLA trên NST số 6 [48].....	18
Hình 1.9. Cấu trúc không gian của các chuỗi alpha và beta.[52].....	19
Hình 1.10. Các cơ chế phản ứng chéo của TCR.[57]	22
Hình 1.11. Cơ chế thay đổi tương tác TCR-HLA [58].....	23
Hình 2.3. Tách chiết bằng cột lọc	37
Hình 2.2. Đường cong khuếch đại Realtime PCR.....	38
Hình 2.5. Quy trình tinh chế và phân mảnh RNA	45
Hình 2.6. Minh họa quá trình phiên mã RNA từ DNA	45
Hình 2.7. Quy trình xử lý dữ liệu ARN Sequencing	46
Hình 3.1. Số ca bệnh có phản ứng da liên quan đến thuốc chống động kinh được ghi nhận tại Khoa Miễn dịch – Dị ứng – Khớp – Bệnh viện Nhi trung ương giai đoạn 2015-2022.....	50
Hình 3.2. Tỷ lệ các thể lâm sàng của đối tượng nghiên cứu (n=74)	52
Hình 3.3. Phân bố theo giới.....	52
Hình 3.4. Đặc điểm ngày xuất hiện phản ứng da theo thể bệnh (n=74).....	54
Hình 3.5. Tỷ lệ các triệu chứng lâm sàng theo các thể bệnh (n=74).....	56

Hình 3.6. Tỷ lệ các triệu chứng tại da theo các thể bệnh (n=74).	57
Hình 3.7. Tổn thương niêm mạc và hốc tự nhiên theo thể bệnh (n=74).	58
Hình 3.8. Tương quan giữa phương pháp điều trị và các thể bệnh.	61
Hình 3.9. Tương quan giữa số ngày nằm viện và các thể bệnh.	62
Hình 3.10. Kết quả xét nghiệm HLA-B* 15:02	68
Hình 3.11. Kết quả xét nghiệm HLA-A*31:01	68
Hình 3.12. Tỷ lệ xuất hiện phản ứng da liên quan tới thuốc chống động kinh trên nhóm sàng lọc (n=952).....	69
Hình 3.13. Tỷ lệ xuất hiện phản ứng da liên quan đến thuốc theo các nhóm thuốc chống động kinh trên nhóm sàng lọc (n=952)	72
Hình 3.14. Mức độ biểu hiện gen của đối tượng nghiên cứu.....	76
Hình 3.15. Tương tác gen và các phản ứng miễn dịch	77
Hình 3.16. Biểu hiện gen mã hóa thụ thể tế bào Lympho T	79

ĐẶT VẤN ĐỀ

Động kinh là một trong những vấn đề thần kinh quan trọng mà cả các nước phát triển và đang phát triển phải đối mặt.[1] Năm mươi triệu người mắc bệnh động kinh trên toàn cầu, trong đó 20% là trẻ em, ảnh hưởng đến khoảng 10,5 triệu trẻ em dưới 15 tuổi.[2] Đến nay, thuốc chống động kinh (Antiepileptic Drug - AED) vẫn là một liệu pháp điều trị chính. Tuy vậy, bên cạnh tác dụng điều trị bệnh, có khoảng 2,8% bệnh nhân xuất hiện các phản ứng bất lợi trên da sau sử dụng AED.[3] Các phản ứng da (Cutaneous Adverse Reactions – CARs) có thể từ nhẹ (Maculopapular Exanthema – MPE – ngoại ban dát sần) đến nặng, trong đó, các phản ứng da nặng (Severe Cutaneous Adverse Reactions - SCARs) do AED xuất hiện ở 1–10 trên 10000 bệnh nhân [4].

SCARs do thuốc bao gồm hội chứng Steven – Johnson (Steven – Johnson Syndrome – SJS), hội chứng hoại tử thượng bì nhiễm độc (Toxic Epidermal Necrolysis – TEN), hội chứng chuyển tiếp SJS/TEN, 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).[5], [6] Đây là các phản ứng quá mẫn loại IV với thuốc theo phân loại của Gell và Coombs, có thể đe dọa tính mạng người bệnh. Ở trẻ em, các phản ứng da chiếm khoảng 35% các tác dụng phụ do thuốc, trong đó SCARs chiếm khoảng 2 – 6,7%.[7] Mặc dù hiếm gặp, SCARs gây tổn thương da và niêm mạc nghiêm trọng, có thể gây tổn thương các cơ quan, nội tạng, thậm chí tử vong. Tỷ lệ tử vong ở trẻ bị SCARs khoảng dưới 5% với AGEP, 1-5% cho SJS, 10% với DRESS, lên đến 25-35% ở trẻ mắc TEN.[7] Khi một trẻ được chẩn đoán SCARs, đặc biệt là SCARs do AED, điều này có khả năng gây tiêu tốn nhiều chi phí y tế, gây khó khăn cho bác sĩ lâm sàng trong lựa chọn thuốc điều trị, ảnh hưởng đến

tâm lý trẻ, đồng thời tạo gánh nặng cho cả gia đình và xã hội. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng CARs do AED (đặc biệt là SCARs) có liên quan di truyền mật thiết với kháng nguyên bạch cầu người (Human Leukocyte Antigen – HLA), đặc biệt là HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01.[8], [9], [10], [11] Tuy nhiên, thực tế lâm sàng không phải tất cả người mang những alen HLA nguy cơ này đều phát triển thành SCARs khi dùng thuốc. Điều này gợi ý rằng có các yếu tố khác tham gia vào cơ chế bệnh sinh của bệnh, trong đó có thụ thể tế bào T (T Cell Receptor – TCR) [12], [13], [14], [15].

Các nghiên cứu về vấn đề trên có ý nghĩa quan trọng trong dự phòng các phản ứng da nặng do thuốc, đặc biệt ở trẻ em là đối tượng có nguy cơ cao và dễ gặp di chứng nặng nề. Tuy nhiên, tại Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng và dự báo các phản ứng da nặng do thuốc chống động kinh trên trẻ em. Vì vậy việc tiến hành nghiên cứu để đánh giá lợi ích của sàng lọc HLA B*15:02, HLA-A*31:01, thụ thể tế bào T trước khi sử dụng một số nhóm thuốc chống động kinh ở trẻ em Việt Nam là một nhu cầu cấp thiết, có ảnh hưởng trực tiếp đến lựa chọn thuốc điều trị và góp phần giảm gánh nặng bệnh tật đối với bệnh nhân, gia đình và cả xã hội. Nhằm góp phần khẳng định vai trò dự báo của HLA-B*15:02, HLA-A*31:01 và thụ thể tế bào lympho T trong phản ứng da nặng trên trẻ động kinh, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: **“Phản ứng da nặng do thuốc chống động kinh và vai trò dự báo của HLA-B*15:02, HLA-A*31:01, thụ thể tế bào lympho T”** với 3 mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng phản ứng da nặng do thuốc chống động kinh có vòng thom tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 01/2015-12/2022.*
2. *Phân tích vai trò của HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 trong dự báo phản ứng da nặng do thuốc chống động kinh.*
3. *Mô tả đặc điểm thụ thể tế bào lympho T (TCR) trong các phản ứng da nặng do thuốc chống động kinh.*

Chương 1: TỔNG QUAN

1.1. Sơ lược về dị ứng thuốc

1.1.1. Phản ứng bất lợi do thuốc và phân loại

Thuốc được xem là chất lạ đối với cơ thể, ngoài các tác dụng dược lý, thuốc có khả năng kích hoạt các phản ứng của cơ thể được biết đến dưới tên gọi chung “phản ứng bất lợi do thuốc” (Adverse Drug Reactions – ADR). ADR được định nghĩa là “một phản ứng có hại hoặc gây khó chịu đáng kể liên quan đến việc sử dụng một thuốc; tác dụng bất lợi thường dự đoán nguy cơ trong việc sử dụng ở tương lai và bảo đảm dự phòng, hoặc điều trị đặc hiệu, hoặc thay đổi liều lượng, hoặc thu hồi sản phẩm”[16].

ADR được chia làm 2 dạng là loại A và loại B.[17] Loại A bao gồm các phản ứng phụ thuộc liều thuốc (dose-dependent) và có thể dự đoán được dựa trên dược động học của thuốc. Phản ứng loại này chiếm đến 80% ADR. Loại B gồm các phản ứng “kì lạ” mang tính đặc ứng và không thể dự đoán được nếu chỉ dựa vào dược động học của thuốc. Dị ứng thuốc nằm trong loại phản ứng B của ADR. Dị ứng thuốc là ADR chiếm đến 1/7 các trường hợp được báo cáo [17].

1.1.2. Dị ứng thuốc và phân loại

Dị ứng thuốc xảy ra do hiện tượng kích hoạt quá mức hoặc đáp ứng không phù hợp của hệ miễn dịch và được phân loại dựa theo thời gian khởi phát triệu chứng, chất đáp ứng miễn dịch và kháng nguyên.[18], [19], [20] Dựa vào đáp ứng miễn dịch đặc trưng, các phản ứng dị ứng nói chung và dị ứng thuốc nói riêng được chia làm 4 nhóm theo Coombs và Gell.[21] Tất cả các dạng dị ứng thuốc kể cả bệnh cảnh tổn thương da và cơ quan đặc thù đều có thể gặp ở trẻ em [21].

Bảng 1.1. Phân loại các dạng dị ứng thuốc

Loại	Cơ chế miễn dịch	Biểu hiện lâm sàng
I	Phản ứng qua trung gian tế bào mast phụ thuộc IgE (phản vệ)	Phản vệ, phù mạch, mày đay, hen phế quản, viêm mũi dị ứng
IIa	Phản ứng độc tế bào phụ thuộc kháng thể (kháng thể IgG/IgM); thường liên quan đến bổ thể	Giảm các tế bào máu miễn dịch
IIb	Các phản ứng kích thích tế bào phụ thuộc kháng thể	Bệnh Graves, mày đay mạn tính vô căn (tự phát)
III	Hoạt hóa bổ thể qua trung gian lắng đọng các phức hợp miễn dịch	Bệnh huyết thanh, lupus do thuốc, viêm mạch
IVa	Hoạt hóa đại thực bào qua trung gian tế bào Th1	Đái tháo đường tuýp I, viêm da tiếp xúc (với loại IVc), phản ứng test tuberculin
IVb	Phản ứng viêm liên quan đến bạch cầu ái toan qua trung gian tế bào Th2	Phát ban dát sần (Maculopapular Exanthema-MPE), DRESS, hen dai dẳng, viêm mũi dị ứng
IVc	Các phản ứng qua trung gian tế bào T gây độc	SJS/TEN
IVd	Phản ứng viêm bạch cầu trung tính qua trung gian tế bào T	AGEP, bệnh Behcet

1.2. Dị ứng nặng do thuốc chống động kinh

1.2.1. Phân loại và cấu trúc thuốc chống động kinh

1.2.1.1. Phân loại thuốc chống động kinh

Nhiều loại thuốc chống động kinh (Antiepileptic Drug - AED) đã được phát triển và được lựa chọn để điều trị bệnh động kinh và một số bệnh lý tâm thần kinh khác.

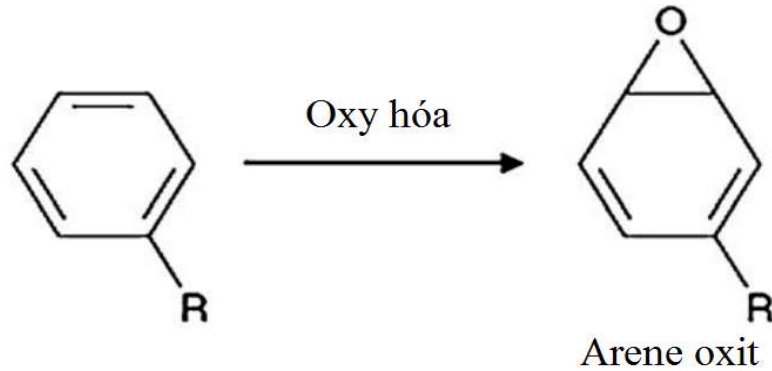
Bảng 1.2. Phân loại thuốc chống động kinh theo thể hệ

Thể hệ	Khoảng thời gian sử dụng	Tên thuốc
Một	Hơn 100 năm	Benzodiazepin, carbamazepin, ethosuximide, phenobarbital, phenytoin, primidone, valproate
Hai	≥ 20 năm	Felbamat, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepin, pregabalin, tiagabin, topiramamat, vigabatrin, zonisamide
Ba	< 10 năm	Eslicarbazepin, lacosamide, perampanel, retigabin, rufinamid, stiripentol

1.2.1.2. Cấu trúc thuốc chống động kinh và mối liên quan với SCARs

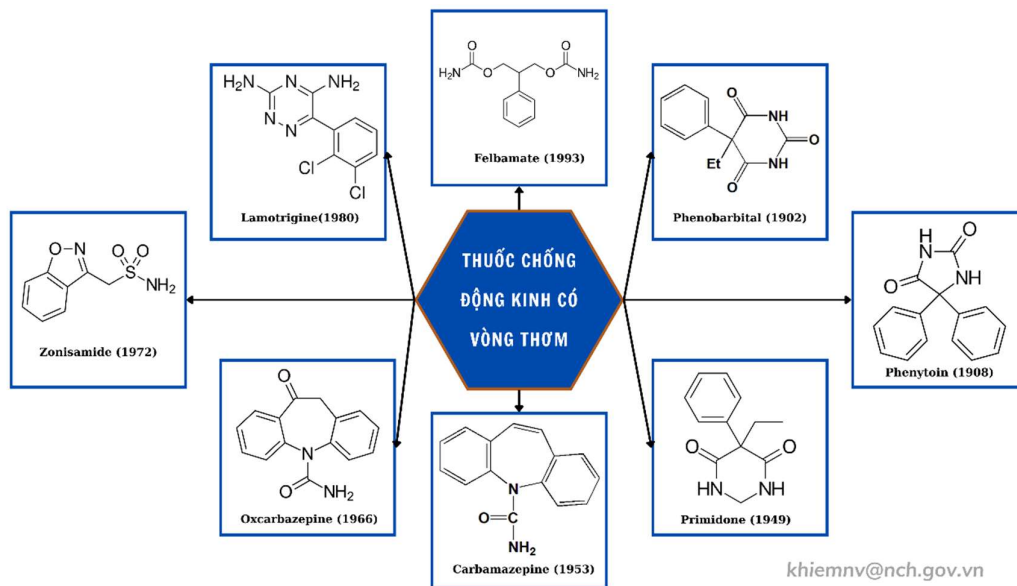
Cơ chế tại sao AED gây ra phản ứng da nặng do thuốc đến nay vẫn chưa được hiểu rõ. Trong ba thể hệ của thuốc chống động kinh nói trên có chứa các thuốc được chuyển hóa bằng cách hydroxyl hóa vòng thơm (aromatic) (ví dụ, phenytoin, primidone, zonisamide, carbamazepin, lamotrigine, phenobarbital, felbamate và oxcarbazepin) và do đó, được gọi là AED vòng thơm. Một trong những giả thuyết được ủng hộ nhất là do các AED có cấu trúc chứa vòng thơm có thể tạo thành dạng trung gian arene oxit (Hình 1.1.).[22] Sản phẩm của phản ứng hóa học này có thể trở thành chất sinh miễn dịch thông qua tương tác với protein hoặc các đại phân tử tế bào theo giả thuyết hapten, cho thấy rằng sự giống nhau về cấu trúc này giữa các AED có thể gây ra các phản ứng quá mẫn. Giả thuyết này ban đầu dựa trên các báo cáo trường hợp ngẫu nhiên và các thí nghiệm *in-vitro*. [23] Các nghiên cứu sau đó cũng rất ủng hộ giả thuyết này. Cho đến nay, đã có nhiều nghiên

cứu quan sát hoặc thực nghiệm *in-vivo* để đánh giá mối liên hệ giữa sự hiện diện của vòng thơm trong cấu trúc AED và các phản ứng trên da [24].

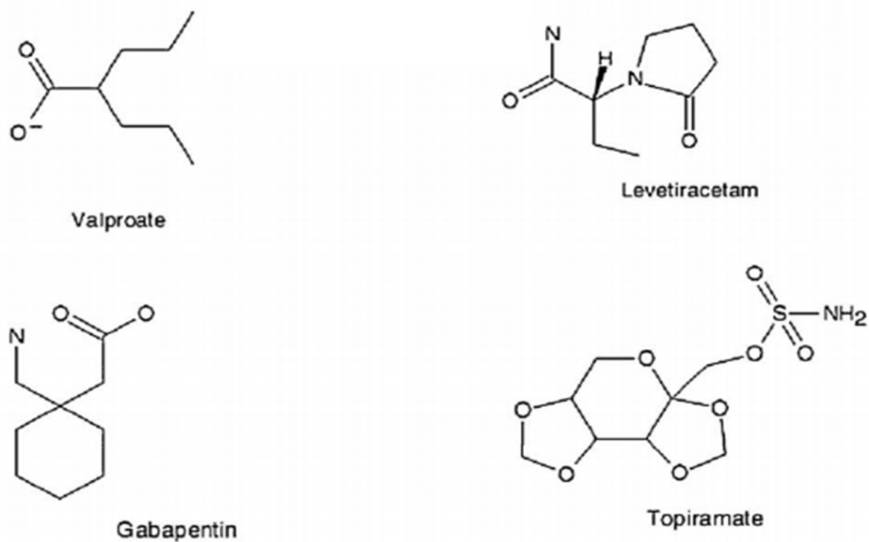


Hình 1.1. Con đường chuyển hóa có thể tạo ra các chất chuyển hóa gây độc của thuốc chống động kinh có vòng thơm [22]

Nói chung, các phân tử nhỏ có trọng lượng phân tử < 1kDa không thể trực tiếp tạo ra phản ứng miễn dịch. AED cũng thuộc nhóm thuốc phân tử nhỏ. AED có thể gây ra phản ứng dị ứng thông qua mô hình hapten hoặc mô hình tương tác dược lý (mô hình p-i). Năm 1974, quá trình chuyển hóa hình thành arene oxit đã được mô tả. Theo nghiên cứu này, arene oxit là nguyên nhân gây ra tính độc và gây ung thư của hydrocacbon thơm. Các nghiên cứu khác cho thấy sự miễn cảm chéo đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng AED vòng thơm. Tỷ lệ phản ứng chéo giữa các AED có vòng thơm đã được báo cáo rất cao, tới 80% trong một thử nghiệm *in vitro*. Cấu trúc của các thuốc chống động kinh vòng thơm và không chứa vòng thơm được mô tả trong Hình 1.2 và Hình 1.3 [24], [25], [26].



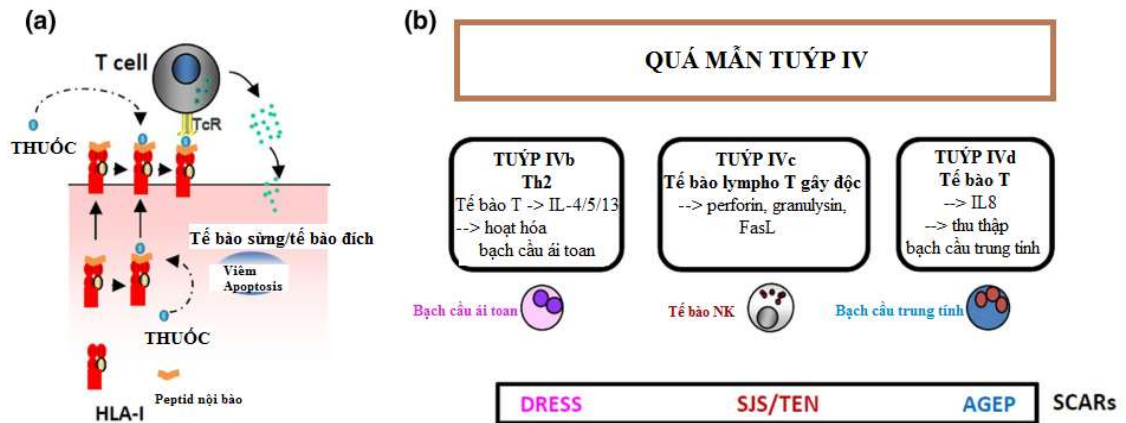
Hình 1.2. Cấu trúc các thuốc động kinh vòng thơm



Hình 1.3. Cấu trúc các thuốc chống động kinh không vòng thơm

1.2.2. Cơ chế bệnh sinh của phản ứng da nặng do thuốc

Theo phân loại của Gell và Coombs, SCARs thuộc nhóm quá mẫn chậm tuýp IV (Hình 1.4).[27] Các phản ứng tuýp IV là các phản ứng qua trung gian tế bào T xảy ra chậm, vài ngày đến vài tuần sau lần đầu tiên tiếp xúc với thuốc.



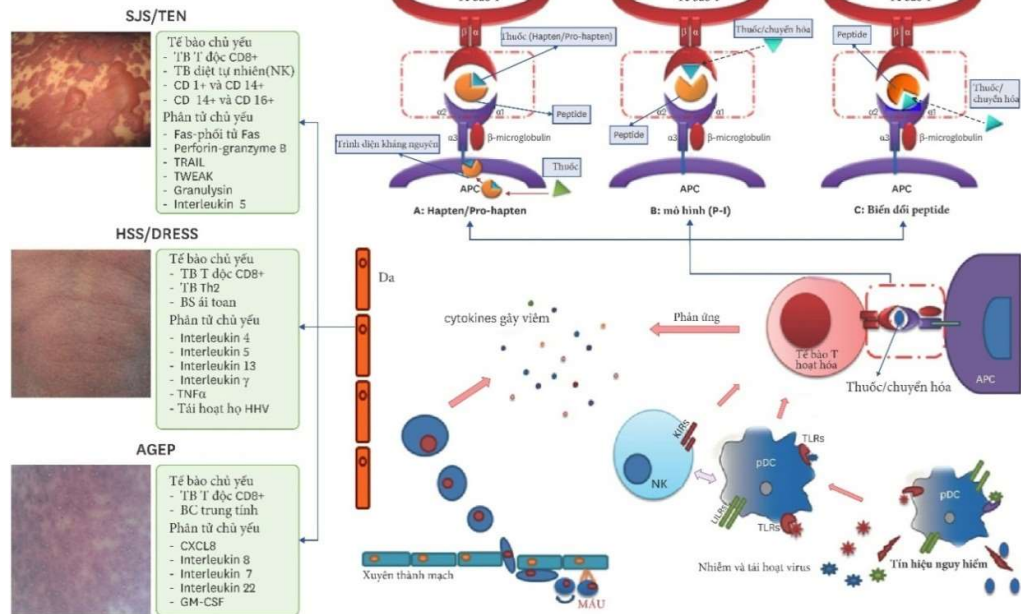
Hình 1.4. Mô hình đề xuất cho sự hình thành miễn dịch của các phản ứng da nặng do thuốc.

a. Các tế bào T đặc hiệu với thuốc giải phóng các protein phân giải tế bào và các chất trung gian gây viêm khác. b. Phân loại Gell và Coombs sửa đổi dựa theo các tế bào tác động và các cytokine liên quan. [27]

Trong khi các cơ chế bệnh sinh miễn dịch cơ bản vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn, việc trình diện thuốc bởi các phân tử kháng nguyên bạch cầu người (HLA) lớp I và sự kích hoạt, nhân rộng dòng tế bào T CD8+ sau đó dường như là cần thiết để kích hoạt các đáp ứng miễn dịch. Hầu hết các thuốc là các phân tử nhỏ không thể gây phản ứng dị ứng độc lập. Có nhiều mô hình khác nhau tồn tại để giải thích về cách các phân tử nhỏ tương tác với tế bào T và kích hoạt các phản ứng miễn dịch, bao gồm:

- Mô hình hapten- prohaptent
- Mô hình tương tác dược lý hay mô hình p-i
- Mô hình biến đổi peptid
- Giả thuyết nguy hiểm
- Mô hình miễn dịch dị loài

Vai trò của phân tử HLA trong cơ chế bệnh sinh SCARs được thể hiện chủ yếu trong mô hình hapten – prohaptent, mô hình p-i và mô hình biến đổi peptid (Hình 1.5). [28]



Hình 1.5. Cơ chế bệnh sinh của phản ứng da nặng

(A) Minh họa giả thuyết Hapten và Pro-hapten. Trong mô hình này, thuốc (VD: Piperacillin) được xử lý nội bào và trình diện trên bề mặt của APC thông qua phức hợp MHC lớp I. Trên thực tế, thuốc liên kết với peptide hoặc protein nội sinh bằng các liên kết hóa trị. (B) cho thấy mô hình P-I. Trong mô hình này, thuốc hoặc chất chuyển hóa của chúng (VD: CBZ hoặc Allopurinol) có thể liên kết trực tiếp với TCR bằng liên kết không hóa trị mà không có quá trình xử lý nội bào của thuốc. (C) cho thấy mô hình biến đổi peptide. Trong mô hình này, thuốc (VD: abacavir) có thể liên kết với MHC (rãnh liên kết peptide) và điều này dẫn đến sự thay đổi thành phần peptide. Các yếu tố kích thích, bao gồm cả nhiễm trùng hoặc tái hoạt virus, có thể tham gia vào cơ chế gây bệnh, kèm theo sự trao đổi chéo giữa tế bào đuôi gai và tế bào diệt tự nhiên. Từ đó, các kiểu hình lâm sàng khác nhau của SCAR sẽ được hình thành tùy theo các tế bào chủ chốt và các cytokine liên quan. (APC, antigen presenting cell; pDC, plasmacytoid dendritic cell; P-I, pharmacological interaction; KIRs, killer immunoglobulin-like receptors).

[28]

1.2.3. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng dị ứng da nặng do thuốc

Tổn thương da do thuốc có biểu hiện lâm sàng đa dạng, từ nhẹ như phản ứng đỏ da cho đến diễn biến nguy kịch, nguy cơ tử vong cao. Các phản ứng da nhẹ thường gặp là mày đay, phát ban dát sẩn (Maculopapular Exanthem – MPE) có thể là biểu hiện ban đầu của các phản ứng da nặng (Severe Cutaneous Adverse Reactions - SCARs) do thuốc.[29] SCARs bao gồm SJS, TEN, hội chứng chuyển tiếp SJS/TEN, DRESS, AGEP.[5], [6] Đây là các phản ứng quá mẫn loại IV với thuốc theo phân loại của Gell và Coombs, có thể đe dọa tính mạng người bệnh. SCARs có thể gặp ở cả người lớn và trẻ em. Ở trẻ em, các phản ứng da chiếm khoảng 35% các tác dụng phụ do thuốc, trong đó SCARs chiếm khoảng 2 – 6.7%.[7] Mặc dù hiếm gặp, SCARs gây tổn thương da và niêm mạc nghiêm trọng, có thể gây tổn thương các cơ quan, nội tạng, thậm chí tử vong. Tỷ lệ tử vong ở trẻ bị SCARs khoảng dưới 5% với AGEP, 1 – 5% cho SJS, 10% với DRESS, lên đến 25 – 35% ở trẻ mắc TEN.[7]

1.2.3.1. Phát ban dát sẩn (Maculopapular Exanthem – MPE)

Phát ban dát sẩn là tổn thương da hay gặp nhất trong số các tổn thương da do thuốc, chiếm từ 31 – 95% các tổn thương da do thuốc.[30]

Xuất hiện sau từ 7 đến 14 ngày sau dùng thuốc ở bệnh nhân chưa có mẫn cảm. Với người bệnh mẫn cảm thì có thể xuất hiện sớm sau từ 6 đến 12 tiếng sau khi dùng thuốc.

Tổn thương ban đầu điển hình có dạng ban màu hồng nhạt, giống màu cá hồi, sau đó có thể tiến triển thành ban sẩn, lan tỏa rồi hợp lại với nhau. Thường khởi phát từ vùng thân mình rồi lan ra mặt và chi, đối xứng. Tổn thương cũng có thể gặp ở vùng da chuyển tiếp (nách, khoeo, khuỷu tay. Bệnh nhân cũng có thể ngứa và sốt. Niêm mạc thường không bị ảnh hưởng, tuy nhiên cũng có trường hợp niêm mạc đỏ (không phỏng rộp). Thời gian từ khi

bệnh khởi phát đến khi khỏi thường là 2 tuần, ban chuyển màu nâu đỏ rồi bong vảy.

1.2.3.2. SJS và TEN

Chỉ số ngày: SJS và TEN xuất hiện trong vòng 4 tuần (4-28 ngày) sau khi bắt đầu dùng thuốc.[14] 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.[31]

Tiền triệu: 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, nứt da, nóng rát và đau nhức kết mạc có thể là triệu chứng sớm của tổn thương niêm mạc.

Tổn thương da và niêm mạc

Những vị trí tổn thương da sớm là trước xương ức, mặt, đầu gàn của chi, lòng bàn tay, bàn chân. 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. Tổn thương da thường tiến triển nhanh và đạt đỉnh sau khoảng hai đến ba 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 trợt vỡ, để lại vùng da đỏ bên dưới. Dấu hiệu Nikolsky dương tính. Bệnh nhân thường đau rất nhiều, nhất là khi da đã trợt.

Tổn thương niêm mạc gặp trong hơn 90% trường hợp, 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.[32] Tổn thương mắt gặp trong 80% bệnh nhân, đa số là viêm kết mạc nặng có giả mạc. 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. 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. [33], [34]

Tổn thương tạng

Các tổn thương toàn thân có thể do loét trợt niêm mạc hô hấp, tiêu hóa hoặc biến chứng của mất da.[35].

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

Viêm phổi, phế quản, phù phổi (30%-50% có biến chứng phổi).[36]

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.

Chẩn đoán

Chẩn đoán SJS và TEN chủ yếu dựa vào tổn thương da điển hình, tổn thương niêm mạc từ 2 vị trí lên, tiền sử dùng các thuốc có nguy cơ với thời gian thích hợp. Sinh thiết da làm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch có thể cung cấp một số thông tin hữu ích.[37] Chẩn đoán thuốc nguyên nhân dựa trên bảng đánh giá ALDEN.[38] 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.

1.2.3.3. DRESS

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 SCARs.[39]

Tổn thương da và niêm mạc: 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.[39]

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.[39]

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.[39]

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.

Các tổn thương da và nội tạng thường cải thiện sau khi dùng 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.

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) [39].

Chẩn đoán

Có nhiều bộ tiêu chuẩn chẩn đoán DRESS đã được đưa ra nhưng tất cả đều dành cho người lớn.[40], [41] 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.[41] Ngoài ra, có thể sử dụng tiêu chuẩn của hội SCAR Nhật Bản là SCAR-J.[42] 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 không được khuyến cáo do nguy cơ gây phản ứng da nặng [39].

1.2.3.4. AGEP

Triệu chứng lâm sàng

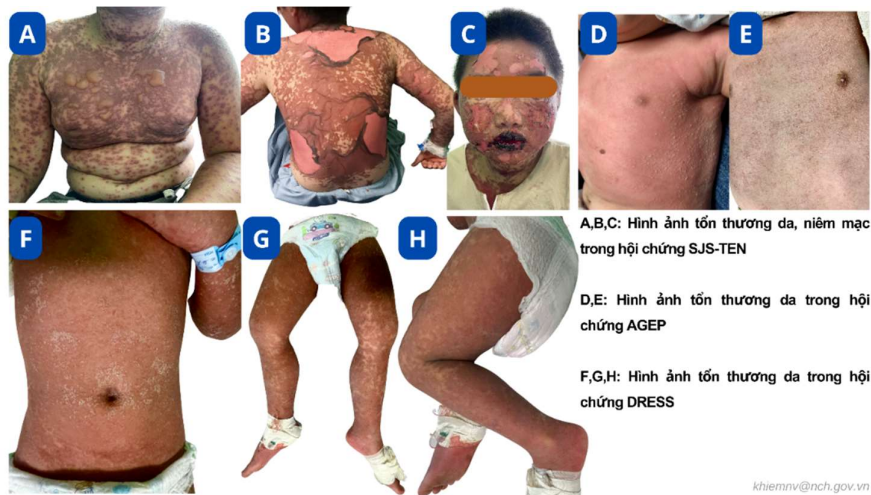
Các mụn mủ thường xuất hiện sau vài giờ đến vài ngày từ lúc dùng thuốc. Tổn thương điển hình là các mụn mủ phát triển nhanh từ vài chục đến vài trăm, nhỏ như đầu đinh ghim, vô khuẩn, trên nền da đỏ và không liên quan đến nang lông. Các mụn mủ thường xuất hiện đầu tiên ở mặt và nếp gấp, sau đó lan đến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

thương chỉ khu trú một vùng. Tổn thương niêm mạc không thường gặp, nếu có cũng chỉ giới hạn ở môi [43].

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. 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 [43].

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 thường 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 [43].



Hình 1.6. Tổn thương da và niêm mạc trong phản ứng da nặng.

1.2.4. Đánh giá, điều trị và tiên lượng

Điểm quan trọng nhất trong điều trị SCARs 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.

1.3. Vai trò của HLA và TCR trong cơ chế bệnh sinh phản ứng da nặng do thuốc

Theo phân loại của Gell và Coombs, SCARs thuộc nhóm quá mẫn chậm tuýp IV.[21] Đây là các phản ứng qua trung gian tế bào T xảy ra chậm, vài ngày đến vài tuần sau lần đầu tiên tiếp xúc với thuốc. Làm thế nào mà tế bào T nhận diện được thuốc như một yếu tố ngoại lai gây hại và khởi phát đáp ứng miễn dịch? Tương tác giữa HLA, kháng nguyên thuốc và TCR trở thành vấn đề trung tâm để giải thích câu hỏi này.

1.3.1. Kháng nguyên bạch cầu người (Human Leukocyte Antigen-HLA)

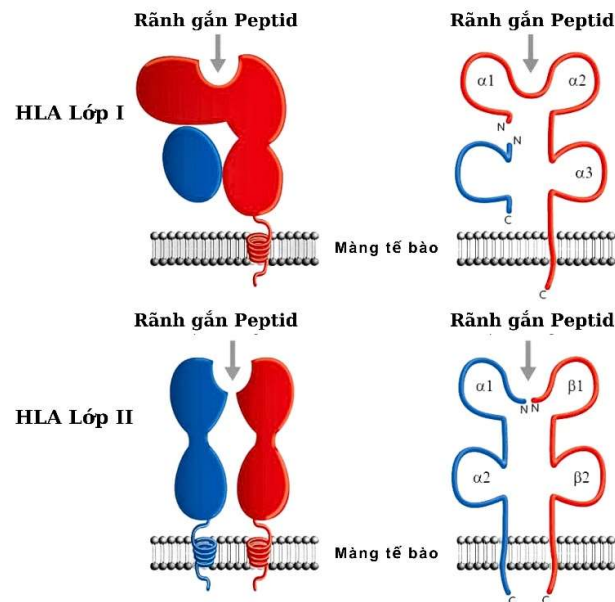
1.3.1.1. Khái niệm

HLA là tên gọi tắt quốc tế của kháng nguyên bạch cầu người (Human Leukocyte Antigen) và tên này đã được đặt cho các gen quy định sản xuất HLA. Mặc dù có tên gọi như vậy, phân tử HLA không chỉ có mặt trên bề mặt bạch cầu mà còn có trên các tế bào khác của cơ thể. Đồng thời, trên bề mặt tế bào bạch cầu không chỉ có phân tử HLA mà còn có nhiều loại kháng nguyên bề mặt khác (các CD, các thụ thể...) nhưng không được gọi tên là kháng nguyên bạch cầu người. Chính vì vậy, phân tử HLA còn được gọi là phức hợp hòa hợp mô chủ yếu (Major Histocompatibility Complex – MHC) [44].

Hệ thống gen HLA được mã hóa bởi hai họ gen có tính đa hình cao, nằm trên cánh ngắn của NST số 6. Kích thước của vùng gen HLA khoảng 4 Mb, chiếm 0,13% bộ gen người (3×10^9 bp), nhưng chứa khoảng 0,5% (>150 gen) trong số 32000 gen mã hóa protein đã biết.[45]

1.3.1.2. Phân loại phân tử HLA

Phân tử HLA được chia thành hai loại: HLA lớp I và HLA lớp II



Hình 1.7. Cấu trúc phân tử của kháng nguyên bạch cầu người [47].

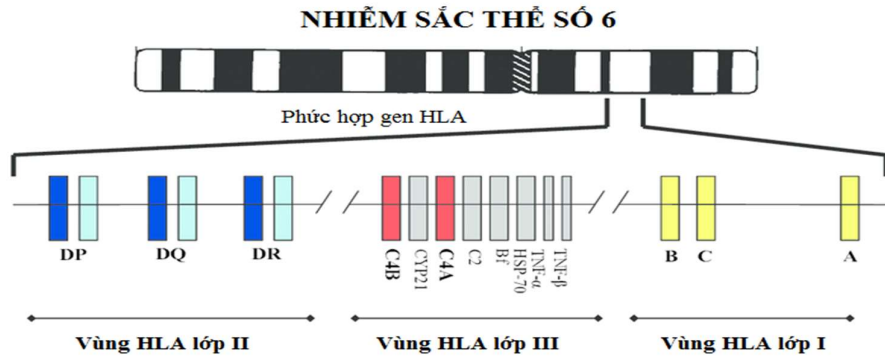
Phân tử HLA lớp I bao gồm hai chuỗi polypeptit liên kết không cộng hóa trị với nhau (Hình 1.7). Chuỗi α được gen HLA mã hóa, còn gọi là chuỗi nặng, kích thước 44 đến 47 kD. Chuỗi còn lại là β 2microglobulin do gen nằm trên NST số 15 mã hóa, kích thước 12 kD. HLA lớp I tham gia vào quá trình trình diện kháng nguyên, cụ thể, khi các kháng nguyên nội sinh liên kết với HLA lớp I thì sẽ được các tế bào T CD8+ nhận biết.[47]

Phân tử HLA loại II cũng bao gồm hai chuỗi polypeptit liên kết không cộng hóa trị, một chuỗi α kích thước 32 đến 34 kD và một chuỗi β kích thước 29 đến 32 kD (Hình 1.7). Các gen mã hóa cả hai chuỗi của phân tử HLA lớp II là đa hình và có trong locus HLA. Tế bào T CD4+ nhận biết các kháng

nguyên ngoại sinh liên kết với HLA lớp II. Do đó, HLA lớp II cũng có vai trò quan trọng trong trình diện kháng nguyên như HLA lớp I [47].

1.3.1.3. Phân loại vùng gen HLA và đặc điểm di truyền

Hệ thống gen HLA nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể số 6 trên dải 6p21.3. Hệ thống gen HLA là cụm lớn nhất trong bộ gen người, được chia thành ba vùng gen chính: lớp I, lớp II và lớp III (Hình 1.8). Tất cả các vùng đều liên quan đến phản ứng và ức chế miễn dịch. Các vùng gen HLA có tính chất đa hình và đa gen. Vùng lớp I chứa các gen HLA-A, -B và -C “kính điển” mã hóa chuỗi nặng của phân tử HLA lớp I [48].



Hình 1.8. Bản đồ giản lược của gen HLA trên NST số 6 [48].

Các gen trong phức hợp HLA đứng gần nhau, do đó có những mối liên kết ưu tiên giữa các locus khác nhau. Sự kết hợp ngẫu nhiên có thể có của các kháng nguyên từ các locus HLA khác nhau trên một haplotype HLA là rất lớn, nhưng một số loại haplotype HLA nhất định được tìm thấy thường xuyên hơn ở một số quần thể so với dự kiến. Hiện tượng này được gọi là *mất cân bằng liên kết* (the linkage disequilibrium). Ví dụ, HLA-A1, B8, DR17 là haplotype HLA phổ biến nhất ở người da trắng với tần suất 5%.[49]

1.3.2. Thụ thể tế bào Lympho T (T Cell Receptor - TCR)

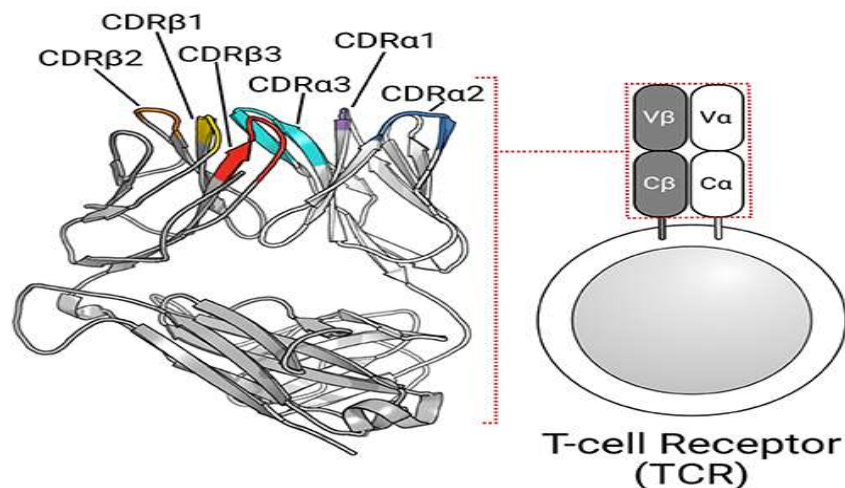
1.3.2.1. Khái niệm

TCR được phát hiện ra vào những năm 1980, là một phân tử trên bề mặt tế bào lympho T, giúp nhận biết các kháng nguyên được gắn trên HLA.

TCR có cấu trúc gần tương tự như các kháng thể miễn dịch và là một thành viên của siêu gia đình kháng thể. Mỗi tế bào T thuộc một dòng nhất định thường chỉ biểu hiện duy nhất một loại TCR. Tập hợp tất cả các TCR trên các tế bào T của một cá thể được gọi bằng thuật ngữ “TCR repertoire” hoặc “TCR profile”. Trong tài liệu này, “TCR repertoire” sẽ được giữ nguyên để đảm bảo ý nghĩa, và viết tắt là TCR-r.[50]

1.3.2.2. Cấu trúc

TCR là một protein gồm hai phân tử khác loại gắn màng liên kết với nhau bằng liên kết disulfua, thường bao gồm các chuỗi α và β biến đổi cao. TCR cùng với các phân tử CD3 hằng định tạo thành một phức hợp quan trọng đảm bảo chức năng thụ thể miễn dịch của tế bào T. Tế bào T biểu hiện hai chuỗi α và β được gọi là tế bào T $\alpha:\beta$ (hoặc T $\alpha\beta$) (Hình 1.9). Một số ít tế bào T biểu hiện một loại thụ thể khác, được hình thành bởi chuỗi γ và σ biến đổi, được gọi là tế bào T $\gamma\sigma$. Mỗi chuỗi bao gồm 2 vùng ngoại bào, là vùng biến đổi (Variable, V) và vùng hằng định (Constant, C). Vùng hằng định nằm sát màng tế bào, tiếp theo bởi đoạn xuyên màng và một đuôi ngắn nằm trong bào tương. Vùng biến đổi gắn với phức hợp peptide/MHC.[51]



Hình 1.9. Cấu trúc không gian của các chuỗi alpha và beta.[52]

Các chuỗi α và β có các vùng hằng định ($C\alpha$, $C\beta$) và vùng biến đổi ($V\alpha$, $V\beta$) lộ ra bên ngoài tế bào. Vùng biến đổi của mỗi chuỗi có 3 vùng xác định bổ sung, trong đó CDR3 nằm trong nhất gắn với quyết định kháng nguyên, các vùng CDR1 và CDR2 nằm ngoài hơn làm nhiệm vụ liên kết với phân tử HLA.

1.3.2.3. Chức năng

Hệ thống miễn dịch có khả năng phát hiện bất thường gần như vô hạn. Khả năng tự thẩm định đáng chú ý này đạt được nhờ cấu trúc liên quan của hai phân tử, globulin miễn dịch và thụ thể tế bào T (TCR). TCR, thông qua các CDR của nó, mang lại cho tế bào T khả năng nhận biết và phản hồi với vật chất lạ hoặc “không phải tự thân”. Tế bào trình diện kháng nguyên (Antigen-Presenting Cell, APC) tiêu hóa mầm bệnh và biểu hiện các mảnh của chúng trên các phân tử phức hợp MHC (HLA). Phức hợp MHC/kháng nguyên này liên kết với TCR trong khi các phân tử đồng kích thích khác (ví dụ CD28) được kích hoạt dẫn đến tế bào T được hoạt hóa, tăng sinh, biệt hóa, chết theo chương trình, hoặc giải phóng cytokine.[53]

- Tương tác TCR-pHLA:

Tương tác TCR-pHLA là nền tảng quan trọng của đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. Tương tác TCR-pHLA cho phép nhận diện các peptide lạ với độ nhạy, độ đặc hiệu và tốc độ rất ấn tượng. TCR nhận ra các kháng nguyên nằm trong rãnh của các phân tử HLA biểu hiện trên màng của các tế bào trình diện kháng nguyên hoặc tế bào đích.[54] Sự gắn kết của TCR với pHLA đặc hiệu của nó kích hoạt các con đường tín hiệu nội bào gây ra sự biểu hiện các gen cần thiết cho các tác động miễn dịch mà tế bào T đảm nhận, ví dụ như tăng sinh tế bào T, tiết ra các cytokin, hay gây độc và làm chết tế bào khác.

- Phản ứng chéo của tế bào T

Phản ứng chéo của tế bào T là khả năng nhận diện nhiều hơn một phức hợp pHLA bởi cùng một TCR, đều dẫn đến hoạt hóa tế bào T. Vì có vô số các

peptide ngoại lai cần được nhận diện bởi một số lượng hữu hạn các dòng TCR, tế bào T phải có khả năng phản ứng chéo để đảm bảo đạt được mức độ bao phủ miễn dịch cao.[55] Điều kì lạ là tế bào T mặc dù có tính “lỏng” trong phản ứng chéo này nhưng hầu như không hề bị rơi vào bẫy nhận diện các pHLA tự thân.

Mặc dù tế bào T có thể nhận ra các kháng nguyên peptide và không phải peptide, nhưng các TCR đặc hiệu peptide biểu hiện phản ứng chéo ở mức độ cao hơn rất nhiều. Một số tác giả chỉ ra rằng một TCR có thể nhận ra 10^4 - 10^7 quyết định kháng nguyên khác nhau gắn trên HLA liên quan.[56] Một tập hợp các tế bào T có phản ứng chéo cao có thể sàng lọc hiệu quả nhiều peptide kháng nguyên và giảm thiểu nguy cơ mầm bệnh thoát khỏi giám sát miễn dịch. Tuy nhiên phản ứng chéo là một con dao hai lưỡi, vì nó cũng tham gia vào bệnh sinh các bệnh dị ứng, tự miễn và nhiễm trùng mạn tính.

Một số giả thiết đã được đưa ra để giải thích cơ chế của sự phản ứng chéo của TCR được mô tả dưới đây (Hình 1.10):

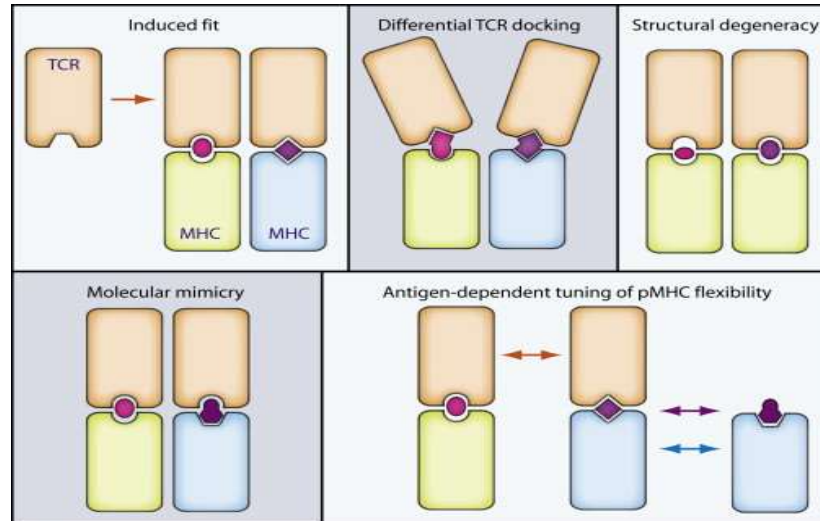
+ Thứ nhất, cơ chế về sự vừa vặn của khoảng trống liên kết. Vị trí liên kết linh hoạt về mặt hình thức cho phép một TCR có thể chứa các phối tử pHLA khác nhau mà không làm thay đổi góc liên kết hay hướng liên kết tổng thể.

+ Thứ hai, sự khác biệt về vùng gắn TCR. Trong trường hợp này, cùng một TCR có thể gắn với hai loại phối tử pHLA khác nhau theo những hướng tiếp xúc khác nhau nhưng vẫn đảm bảo hoạt hóa được tế bào T.

+ Thứ ba, sự thoái hóa về cấu trúc làm cho các TCR dễ dàng kết hợp với một pHLA mà bình thường sẽ không thể liên kết được, từ đó dẫn đến phản ứng chéo.

+ Thứ tư, sự bất chước phân tử khi các pMHC có một số điểm giống nhau nhất định về cấu trúc tại những vùng quan trọng có sự tiếp xúc với TCR.

+ Thứ năm, liên quan đến tính linh hoạt về cấu trúc của pMHC cho phép TCR nhận biết các phối tử khác nhau.



Hình 1.10. Các cơ chế phản ứng chéo của TCR.[57]

- *Tương tác TCR với các phối tử không được trình diện bởi HLA*

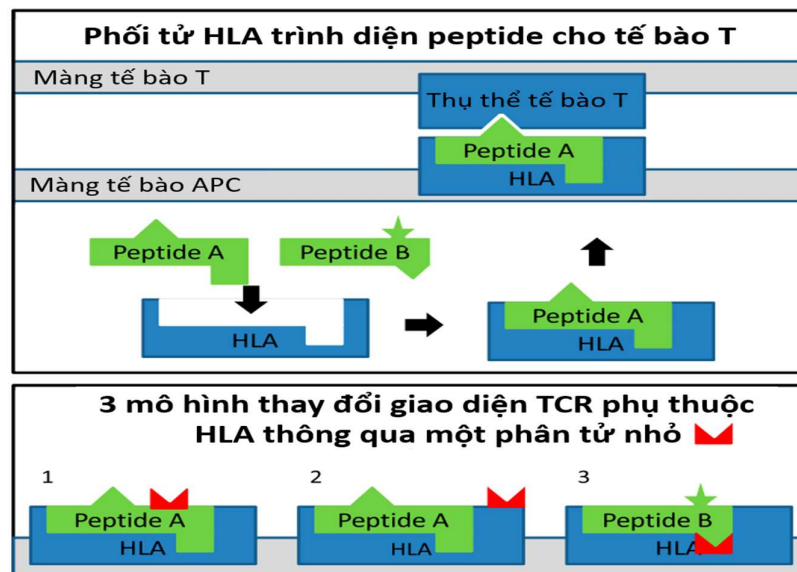
Các nghiên cứu gần đây cho thấy TCR có thể hoạt hóa không phụ thuộc vào HLA. Cơ chế này đòi hỏi phối tử của TCR phải có ái lực cao để đảm bảo được chọn lọc dương tính. Các phối tử hoạt động theo cơ chế này có độ đa dạng rất hạn chế. Một số nghiên cứu ở người chỉ ra rằng các TCR $\alpha\beta$ chỉ nhận biết kháng nguyên trong điều kiện có tương tác với tế bào và kháng nguyên nằm trong HLA. Trong khi đó, các TCR $\gamma\delta$ có thể nhận biết kiểu kháng nguyên không phụ thuộc HLA để đáp ứng với kháng nguyên của một số virus và vi khuẩn nhất định.

1.3.3. Vai trò của HLA và TCR trong cơ chế bệnh sinh phản ứng da nặng do thuốc

Tế bào T đóng vai trò trung tâm trong quá mẫn loại IV. Các thụ thể tế bào T (T Cell Receptor – TCR) nhận diện các peptide lạ được trình diện bởi HLA là bước đầu tiên để hoạt hóa tế bào T. Hoạt động của TCR trong dị ứng

thuốc đã nhận được sự quan tâm đặc biệt trong khoảng 20 năm gần đây. Chúng ta đã có những hiểu biết quan trọng về cách mà TCR tương tác với HLA và khởi động đáp ứng miễn dịch. Một số dòng tế bào T với các TCR cụ thể đã được xác định có mối liên quan đặc biệt với một số kiểu hình SCAR, bên cạnh vai trò trong các bệnh tự miễn, ung thư và nhiễm trùng khác.

Làm thế nào mà tế bào T nhận diện được thuốc như một yếu tố ngoại lai gây hại và khởi phát đáp ứng miễn dịch vẫn là câu hỏi quan trọng trong dị ứng học? Tương tác giữa HLA, kháng nguyên thuốc và TCR trở thành vấn đề trung tâm để giải thích câu hỏi này. Nhiều giả thuyết đã được đưa ra, trong đó bao gồm giả thuyết hapten-prohaptent, mô hình về tương tác dược lý với thụ thể miễn dịch, mô hình thay đổi bản mẫu peptide và mô hình thay đổi bản mẫu TCR. Ngoài ra, có thể kể đến giả thuyết nguy hiểm hoặc mô hình miễn dịch dị loài. Các mô hình liên quan đến thay đổi giao diện TCR phụ thuộc HLA thông qua một phân tử nhỏ có thể giải thích cho vai trò của các yếu tố HLA và TCR trong dị ứng thuốc. Các mô hình này được minh họa ở Hình 1.11 [58].



Hình 1.11. Cơ chế thay đổi tương tác TCR-HLA [58].

Như vậy, các thành phần quan trọng được thể hiện bao gồm TCR, HLA, phân tử nhỏ (thuốc hoặc sản phẩm chuyển hóa thuốc) và một đoạn peptide trung gian. Có nhiều nghiên cứu đã được thực hiện nhằm xác định các alen HLA và TCR đặc hiệu có liên quan đến phản ứng da nặng do thuốc, góp phần vào tăng hiệu quả dự phòng bệnh.

1.4. Tình hình nghiên cứu

1.4.1. Tại Việt Nam

Tỷ lệ dị ứng thuốc tại Việt Nam đã được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu, chủ yếu được thực hiện tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai. Nghiên cứu của Lê Văn Khang tổng kết tình hình dị ứng thuốc tại Trung tâm trong 10 năm (1981-1990) cho thấy, trong số 241 bệnh nhân được khám và điều trị ở đây, có 64.53% bệnh nhân dị ứng do kháng sinh.[59] Năm 2015, tác giả Lương Đức Dũng nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của hội chứng Stevens - Johnson và Lyell với 60 bệnh nhân, trong đó nhóm thuốc kháng sinh chiếm 30%, thuốc chống động kinh và nhóm hạ axit Uric máu cùng chiếm tỷ lệ 23,3% [60].

Yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng liên quan đến dị ứng thuốc chống động kinh, đặc biệt là người châu Á. Mối liên quan chặt chẽ đã được báo cáo giữa alen HLA-B*15:02 và phản ứng da nặng do thuốc chống động kinh. Các nghiên cứu tại Việt Nam đã cho thấy tỉ lệ không nhỏ người Việt Nam mang alen này (Bảng 1.2.).

Bảng 1.3. Tỷ lệ mang alen HLA-B*15:02 trong các dân tộc

Nghiên cứu	Đối tượng lấy mẫu	Vùng (Dân tộc)	Tỷ lệ
Phillips [61]	Dân số chung	Đông Á	6,9%
	Dân số chung	Nhật Bản	<1%
	Dân số chung	Người Mỹ gốc Phi, người da trắng và người gốc Tây Ban Nha/Nam Mỹ	<1%
Chung [62]	Nhóm chứng khỏe mạnh	Đài Loan (Hán)	8,6%
Sukasem [63]	Dân số chung	Thái	15,11%
Hoa B.K [64]	Dân số chung	Việt Nam (Kinh)	13,5%
Trần Ngọc Quế [65]	Dân số chung (máu cuống rốn)	Việt Nam (Kinh)	15,1%
Nguyễn Văn Đĩnh [14]	Nhóm dung nạp	Việt Nam	24,0%
Trần Quang Tuyền [66]	Bệnh nhân động kinh	Việt Nam	25,9%

Nghiên cứu của Nguyễn Văn Đĩnh và cộng sự (2015) trên 38 bệnh nhân SCARs do carbamazepin so với 25 bệnh nhân động kinh dung nạp với carbamazepin cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa allele *HLA-B*15:02* với SCARs (OR 33,78; 95% CI 7,55-151,03), alen *HLA-B*15:02* được phát hiện ở 34 trong số 38 bệnh nhân SCARs do carbamazepin.[14] Nghiên cứu của Nguyễn Đoàn Thủy thực hiện tại Việt Nam trên các bệnh nhân dị ứng carbamazepin cho tỷ lệ mang alen *HLA-A*31:01* là 7,7%, tuy nhiên nghiên cứu này không tìm thấy mối tương quan giữa *HLA-A*31:01* và dị ứng carbamazepin.[67] Năm 2022, nghiên cứu của Trần Quang Tuyền trên 259 bệnh nhân động kinh trưởng thành phát hiện: 25,9% bệnh nhân động kinh

mang alen HLA-B*15:02, đồng thời, tỉ lệ phản ứng da ở nhóm mang HLA-B*15:02 là 22,4%, ở nhóm không mang HLA-B*15:02 là 8,9%, khác biệt ở hai nhóm này có ý nghĩa thống kê.[66] Tuy vậy, chưa có nhiều nghiên cứu về dị ứng thuốc chống động kinh với alen HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 trên trẻ em tại Việt Nam.

Đến nay, tại Việt Nam vẫn chưa có nghiên cứu nào về mối liên quan của TCR và phản ứng da nặng do thuốc chống động kinh.

1.4.2. Trên thế giới

Từ năm 1983 đã có nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa HLA-B*15 với hồng ban đa dạng do thuốc và nhiễm trùng.[68] Năm 2004, nghiên cứu của Chung và cộng sự đã báo cáo sự xuất hiện của HLA-B*15:02 ở 100% bệnh nhân người Hán – Trung Quốc mắc SJS do Carbamazepin, trong khi ở bệnh nhân dung nạp với Carbamazepin thì alen này chỉ xuất hiện 3% và 8.6% ở dân số chung.[62] Liệu alen HLA-B*15:02 có đại diện cho nguy cơ mắc SJS do Carbamazepin ở tất cả các dân tộc? Sàng lọc HLA-B*15:02 có mang lại lợi ích dự phòng cho bệnh nhân trước dùng thuốc? Đây là tiền đề thôi thúc các nghiên cứu tiếp theo được thực hiện để tìm kiếm mối liên quan giữa HLA-B*15:02 và phản ứng da nặng do thuốc chống động kinh.

SCAR do thuốc chống động kinh có vòng thym có mối liên quan di truyền với một số HLA đã được chứng minh, đặc biệt là HLA-B*15:02. Nhiều alen HLA liên quan đến với SCAR do carbamazepin đã được xác định, và các liên kết mạnh nhất đã được báo cáo đối với HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01.[13] Theo Wei và cộng sự, carbamazepin không cần sự chuyển hóa nội bào hoặc xử lý kháng nguyên trước khi liên kết với HLA-B*15:02.[12] Trên thực tế, mối liên hệ giữa HLA-B*15:02 và sự phát triển của SJS do carbamazepin gây ra lần đầu tiên được mô tả ở người Hán. Một số nghiên cứu khác cung cấp bằng chứng để củng cố mối liên hệ này, được tìm thấy ở các

dân tộc châu Á khác như Thái Lan, Hàn Quốc, Malaysia và Ấn Độ, nhưng không gặp ở Nhật Bản[13]. Một nghiên cứu bệnh chứng ở châu Âu bao gồm 12 trường hợp SJS/TEN do carbamazepin gây ra, chỉ có 4 bệnh nhân (tất cả đều là người gốc Châu Á) có HLA-B*15:02 dương tính.[74] Do đó, alen này không thể được coi là tín hiệu bao quát cho SCARs do carbamazepin.

Mặt khác, alen HLA-A*31:01 đã được mô tả như một yếu tố dự đoán SCARs do carbamazepin gây ra ở bệnh nhân Bắc Âu và Nhật Bản.[10], [11] Tuy nhiên, một phân tích gộp sau đó đã phát hiện ra biểu hiện HLA-A*31:01 chỉ liên quan đến DRESS do carbamazepin (ở người Trung Quốc và châu Âu) chứ không phải với SCARs do carbamazepin[70] .

Một nghiên cứu cho thấy nguy cơ xuất hiện hội chứng quá mẫn (hypersensitivity syndrome – HSS) sau dùng Carbamazepin ở những người mang alen HLA-A*31:01 tăng lên gấp khoảng 26 lần ở Bắc Mỹ[71] .

Nghiên cứu của McCormack và cộng sự thực hiện trên 46 bệnh nhân cADRs do lamotrigine và 44 bệnh nhân cADRs do phenytoin cùng với 1296 người thuộc nhóm chứng tại nước Anh.[72] Kết quả của nghiên cứu này cho thấy HLA-A*31:01 không có vai trò dự báo cADRs do lamotrigine hoặc phenytoin. Tương tự, không có mối liên quan giữa HLA-A*31:01 và SCARs do oxcarbazepin trên các bệnh nhân châu Á[73] .

Mặc dù có nhiều nghiên cứu về sự có mặt của HLA-B*15:02 ở những bệnh nhân SCARs do carbamazepin, giá trị dự báo âm tính của HLA-B*15:02 cao nhưng giá trị dự báo dương tính với SJS-TEN do carbamazepin khá thấp, chỉ 3%, điều này gợi ý rằng HLA không phải là yếu tố duy nhất tham gia vào quá trình sinh bệnh học của SCAR[9].

Nghiên cứu của Peng Zhou và cộng sự đánh giá vai trò của TCR với các trường hợp mắc hội chứng Steven-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc do carbamazepin. Nghiên cứu này phân tích cấu trúc mức độ nguyên tử

của phức hợp HLA-B*15:02/peptide/CBZ/TCR, đã chỉ ra rằng carbamazepin nằm trên vị trí mặt phân cách HLA-B*15:02/peptide và TCR, tiếp xúc trực tiếp với góc P3-P6 của peptide kháng nguyên, và gắn vào trong vùng túi được bao bọc bởi hai TCR-CDR3, cho thấy carbamazepin liên kết với TCR chặt chẽ hơn là liên kết với HLA-B*15:02, qua đó cho thấy vai trò quan trọng của TCR trong ổn định cấu trúc của phức hợp [74].

Nghiên cứu của Tai-Ming Ko và cộng sự cung cấp thông tin để xác định các TCR có liên quan đến quá mẫn tuýp IV do carbamazepin. Nghiên cứu tiến hành trên 3 nhóm: bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin (18 bệnh nhân đều có HLA-B*15:02), nhóm chứng dung nạp tốt với carbamazepin (9 người không có HLA-B*15:02 và 2 người có HLA-B*15:02) và người khỏe mạnh chưa từng sử dụng carbamazepin (29 người có HLA-B*15:02). Kết quả phân tích cho thấy dòng TCR VB-11-ISGSY (ISGSI là các kí tự viết tắt đại diện cho acid amin) đã được xác định là dòng ưu thế có mặt ở các bệnh nhân quá mẫn chậm với carbamazepin. Dòng này có mặt ở 16/19 bệnh nhân (84%) SJS/TEN, không xuất hiện ở tất cả 17 bệnh nhân dung nạp, và có mặt ở một vài người khỏe mạnh chưa tiếp xúc với carbamazepin (4/29, ~14%). Các thử nghiệm *in vitro* đã gây lại được phản ứng độc tế bào từ tế bào trong máu ngoại vi của người khỏe mạnh chưa tiếp xúc carbamazepin mang HLA-B*15:02 và VB-11-ISGSY. Phản ứng độc tế bào này đã bị kiểm soát khi sử dụng kháng thể kháng TCR-VB-11. Nghiên cứu này không những cho thấy vai trò của một dòng TCR đặc hiệu trong dị ứng thuốc mà còn mở ra một hướng điều trị mới – phong bế TCR đặc hiệu [75].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Mục tiêu 1

- Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân có phản ứng da liên quan tới thuốc chống động kinh có vòng thom điều trị nội trú tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 01/2015 đến hết tháng 12/2022.

Bệnh nhân đã dùng thuốc chống động kinh có vòng thom trên 12 tuần và không có phản ứng.

- Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

Tiền sử dùng thuốc chống động kinh có vòng thom trên 12 tuần và không có phản ứng.

Tiền sử dùng thuốc chống động kinh có vòng thom trong vòng 12 tuần trước khi khởi phát tình trạng phản ứng da và được chẩn đoán mắc một trong các hội chứng: MPE, SJS, TEN, SJS/TEN, DRESS, AGEP. Có triệu chứng lâm sàng phù hợp với thể bệnh dựa theo tiêu chuẩn chẩn đoán và phân loại của tác giả Sylvie Bastuji - Garin năm 1993:[76]

- MPE:

Biểu hiện tổn thương da dạng sẩn, đối xứng, màu hồng nhạt; khởi phát từ thân mình rồi lan lên mặt rồi xuống các chi; khi thoái triển chuyển màu nâu đỏ rồi bong vảy.

- Hội chứng SJS:

Biểu hiện hồng ban đa dạng, viêm loét niêm mạc hốc tự nhiên, có hoặc không có tổn thương nội tạng, tổng diện tích da có thương tổn bỏng nước dưới 10% diện tích cơ thể.

- Hội chứng TEN:

Thương tổn da gồm những bọng nước không lồ dễ bị trợt loét rỉ dịch, để lộ nền da đỏ, dấu hiệu Nikolsky (+), viêm loét, hoại tử các hóc tự nhiên, sốt cao và tổn thương nội tạng rất nặng, tổng diện tích da có thương tổn bọng nước trên 30% diện tích cơ thể.

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

Thương tổn da là ban đỏ và bọng nước dễ trợt loét để lộ nền da đỏ, viêm loét các hóc tự nhiên, có thể tổn thương nội tạng, tổng diện tích da có thương tổn bọng nước từ 10% đến 30% diện tích cơ thể.

- Hội chứng DRESS:

Triệu chứng điển hình gồm sốt, nổi ban đỏ, ko có bọng nước, tổn thương cơ quan (thường là tăng men gan) và tăng bạch cầu ái toan.

Tiêu chuẩn RegiSCAR để chẩn đoán DRESS: [77]

+ Năm viện

+ Dị ứng nghi do thuốc

+ Phát ban cấp tính

+ Sốt > 38 ° C *

+ Hạch to tối thiểu ở 2 vị trí *

+ Sự tham gia của ít nhất 1 cơ quan nội tạng *

+ Bất thường về máu *: bạch cầu lympho tăng hoặc giảm, bạch cầu ái toan tăng, tiểu cầu giảm.

- Hội chứng AGEP:

Sốt nhẹ, nổi ban đỏ ko có bọng nước, xuất hiện các mụn mủ vô khuẩn toàn thân.

Tiêu chuẩn chẩn đoán AGEP:[78]

+ Tổn thương là mụn mủ cấp.

+ Sốt trên 38° C.

+ Tăng bạch cầu trung tính hoặc/và tăng nhẹ bạch cầu ưa bazơ.

+ Trên sinh thiết da có nhiều mụn mủ ở lớp thượng bì hoặc dưới lớp thượng bì.

+ Thường tự khỏi sau 15 ngày.

Tiêu chuẩn loại trừ

+ Tiền sử dùng thuốc chống động kinh không rõ ràng.

+ Dùng nhiều thuốc trước khi khởi bệnh mà không có xét nghiệm cận lâm sàng nào khẳng định được dị ứng do thuốc chống động kinh.

+ Các tổn thương da nặng do viêm mạch, các tổn thương da bong nước do bệnh tự miễn, sau ghép tủy xương.

+ Bệnh nhân vào viện lần thứ hai trở lên trong thời gian nghiên cứu.

+ Những bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

- ***Địa điểm nghiên cứu:*** Bệnh viện Nhi Trung ương

- ***Thời gian nghiên cứu:*** Tháng 01/2015 đến hết tháng 12/2022.

- ***Phương pháp nghiên cứu***

+ Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu bệnh chứng

+ Cỡ mẫu nghiên cứu: Cỡ mẫu được áp dụng cho công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu bệnh chứng

Tỷ lệ trẻ mang HLA-B*15:02 dương tính mắc SCAR là 83,33%, có yếu tố nguy cơ cao gấp 7,143 lần so với trẻ không mang HLA-B*15:02. Với mức chọn sai sót $\alpha=0,1$ và $\beta=0,15$. Gọi p_1 là tỉ lệ trẻ mang HLA-B*15:02 trong nhóm bệnh ($p_1=0,83$), với nguy cơ cao gấp 7,143 ($OR=7,143$) so với nhóm chứng.[79]

Công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu bệnh chứng:

$$p_2 = \frac{p_1 OR}{1 + p_1(OR-1)}$$

$$n_{\text{Bệnh}} = n_{\text{Chứng}} \geq \frac{[Z_{1-\alpha/2}\sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta}\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_2 - p_1)^2}$$

$$N_{\text{Tổng}} \geq n_{\text{Bệnh}} + n_{\text{Chứng}}$$

Thay vào công thức:

$$p_2 = \frac{0.833 \times 7.143}{1 + 0.833(7.143 - 1)} = 0.97$$

$$n_{\text{Bệnh}} = n_{\text{Chứng}} \geq \frac{[1.64\sqrt{2 \times 0.9(1 - 0.9)} + 1.04\sqrt{0.833(1 - 0.833) + 0.97(1 - 0.97)}]^2}{(0.97 - 0.833)^2} = 64$$

$$N_{\text{Tổng}} \geq n_{\text{Bệnh}} + n_{\text{Chứng}} = 128$$

Cỡ mẫu tối thiểu nhóm bệnh = nhóm chứng = 64

Số mẫu thực tế thu thập được trong quá trình nghiên cứu:

+ 74 Ca bệnh (Trẻ bị phản ứng da do thuốc chống động kinh)

+ 159 Ca chứng (Trẻ dung nạp với thuốc chống động kinh)

- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, tất cả các bệnh nhân nhi thỏa mãn tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu.

Nội dung nghiên cứu

Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu: Xác định sự phân bố của các đặc điểm như tuổi, giới, thời gian khởi phát bệnh, thời gian điều trị, loại thuốc sử dụng....

Đặc điểm lâm sàng: phân bố thể bệnh, mức độ tổn thương da, niêm mạc, biến chứng của bệnh, đặc điểm diễn biến của bệnh, điều trị...

Đặc điểm cận lâm sàng: kết quả xét nghiệm HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01, Các chỉ số xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu, xét nghiệm các căn nguyên virus...

2.4. Phương pháp thu thập số liệu

2.4.1. Khai thác bệnh sử và tiền sử dị ứng

Bệnh nhân phản ứng da nặng được khai thác kỹ bệnh sử và tiền sử dị ứng theo mẫu bệnh án nghiên cứu nhằm sáng tỏ các vấn đề sau:

Bệnh sử:

+ Lý do dùng thuốc

+ Các thuốc đã hoặc đang dùng nghi gây dị ứng: tên thuốc, nhóm thuốc, đường vào cơ thể của thuốc, nguồn gốc, khối lượng thuốc.

+ Khoảng thời gian xuất hiện triệu chứng dị ứng đầu tiên sau khi tiếp xúc với thuốc.

Tiền sử:

+ Tiền sử dị ứng: loại thuốc gây dị ứng, biểu hiện, thời gian.

+ Những bệnh dị ứng đã mắc: sẩn ngứa, mày đay, phù Quincke, hen phế quản, viêm mũi xoang dị ứng, hồng ban các loại, dị ứng thức ăn, mỹ phẩm, côn trùng, viêm mao mạch dị ứng, viêm kết mạc mùa xuân...

+ Một số bệnh đã mắc góp phần tạo cơ địa dị ứng: viêm phổi, viêm phế quản mạn, viêm tai giữa, sởi, ho gà, bạch hầu, thương hàn, sốt rét, viêm mũi, chàm, thấp khớp, lao, các bệnh thần kinh, tâm thần, đái đường...

+ Tiền sử dị ứng gia đình: ông bà, bố mẹ, anh chị em ruột, con cái (có người mắc bệnh dị ứng hoặc bị dị ứng như bệnh nhân), biểu hiện bệnh.

2.4.2. Khám lâm sàng

2.4.2.1. Đánh giá thương tổn cơ bản da

+ Bọng nước: là thương tổn lỏng trên bề mặt da, chứa dịch trong hoặc xuất huyết, kích thước từ 3mm trở lên. Bọng nước có thể khu trú trên da hoặc các vùng niêm mạc (niêm mạc miệng, sinh dục...).

+ Mụn nước: là thương tổn chứa dịch, giới hạn rõ, kích thước dưới 3mm, có đỉnh tròn, nhọn hay lõm giữa tùy từng bệnh. Mụn nước lúc đầu trong, sau có thể hóa mủ hoặc có màu đỏ nâu do xuất huyết.

+ Dát xuất huyết: là thương tổn bằng phẳng với mặt da, kích thước và giới hạn khác nhau. Do thoát hồng cầu, màu của dát xuất huyết biến đổi theo thời gian do sự giáng hóa hemoglobin.

+ Thương tổn “hình bia bắn” điển hình là những sẩn phù giới hạn rõ với vùng da xung quanh, gồm 3 vòng tròn đồng tâm: trung tâm là bọng nước hoặc dát xuất huyết hoại tử, tiếp theo là vòng sẩn phù nhạt màu, đôi khi có

những mụn nước tập trung thành vòng trên vòng sản phù này, ngoài cùng là một vòng ban đỏ.

+ Thương tổn “hình bia bắn không điển hình” chỉ có trung tâm là bọt nước hoặc dát xuất huyết hoại tử và bao quanh là vòng ban đỏ nhạt màu, giới hạn không rõ với vùng da xung quanh, có thể hơi gờ nhẹ trên mặt da hoặc bằng phẳng với mặt da (thương tổn “hình bia bắn phẳng”).

+ Dấu hiệu Nikolsky: dùng ngón tay cái miết nhẹ lên bọt nước hoặc vùng da bên cạnh bọt nước. Nếu lớp thượng bì dễ dàng bị trợt ra, để lộ lớp trung bì bên dưới thì gọi là dương tính.

+ Đánh giá diện tích da có bọt nước: dựa vào phương pháp tính diện tích bóng theo các con số gọn 1, 3, 6, 9, 18 của tác giả Lê Thế Trung (1965):

Bảng 2.1. Đánh giá diện tích da có thương tổn

STT	Diện tích da	Vùng da tổn thương
1	Khoảng 1%	Gan hoặc mu bàn tay, cổ hoặc gáy, tầng sinh môn - sinh dục.
2	Khoảng 3%	1 bàn chân, da mặt, da đầu (phần có tóc), 1 cẳng tay, 1 cánh tay, 1 bàn tay, 1 bên mông.
3	Khoảng 6%	1 cẳng chân, 2 mông
4	Khoảng 9%	1 đùi, 1 chi trên.
5	Khoảng 18%	1 chi dưới, thân sau (lưng và mông), thân trước (ngực và bụng).

2.2. Mục tiêu 2

- Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân có chỉ định sử dụng thuốc chống động kinh có vòng thom lần đầu.

- Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

Bệnh nhân được chẩn đoán Động kinh.

Được chỉ định sử dụng thuốc chống động kinh có vòng thom lần đầu.

Bệnh nhân/Gia đình bệnh nhân đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu

- Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân/ Gia đình bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Bệnh nhân từng có phản ứng da nghi ngờ do thuốc chống động kinh.

Bệnh nhân đang có các bệnh lý như viêm mạch, viêm da cơ địa, mày đay mạn hoặc có tổn thương da, cơ quan.

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Nhi Trung ương

- Thời gian nghiên cứu: Tháng 01/2021 đến hết tháng 12/2022.

- Phương pháp nghiên cứu

+ Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến cứu loạt ca bệnh

+ Cỡ mẫu nghiên cứu: Cỡ mẫu được áp dụng cho công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu mô tả xác định một tỷ lệ

$$n \geq \frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 \cdot p(1-p)}{\varepsilon^2 p}$$

Tỷ lệ mang HLA-B*15:02 dương tính ở dân số người Việt theo Nguyễn Văn Đĩnh (2015) là 24% ($p=0,24$).[14]

Lấy sai số tương đối cho phép $\varepsilon=0,095$

Cỡ mẫu ước tính: 950

Số mẫu thực tế thu thập được trong quá trình nghiên cứu: 952

- Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện, tất cả các bệnh nhân nhi thỏa mãn tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu

- Nội dung nghiên cứu

Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu: Xác định sự phân bố của các đặc điểm như tuổi, giới, thời loại thuốc sử dụng....

Đặc điểm lâm sàng: theo dõi tổn thương da, niêm mạc, biến chứng của bệnh, đặc điểm diễn biến của bệnh, điều trị...

Đặc điểm cận lâm sàng: kết quả xét nghiệm HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01, các chỉ số xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu.

2.4.3. Phương pháp thu thập số liệu

2.4.3.1. Các xét nghiệm cơ bản

Thực hiện bằng các xét nghiệm thường quy của Bệnh viện Nhi Trung ương (theo tiêu chuẩn ISO 15189)

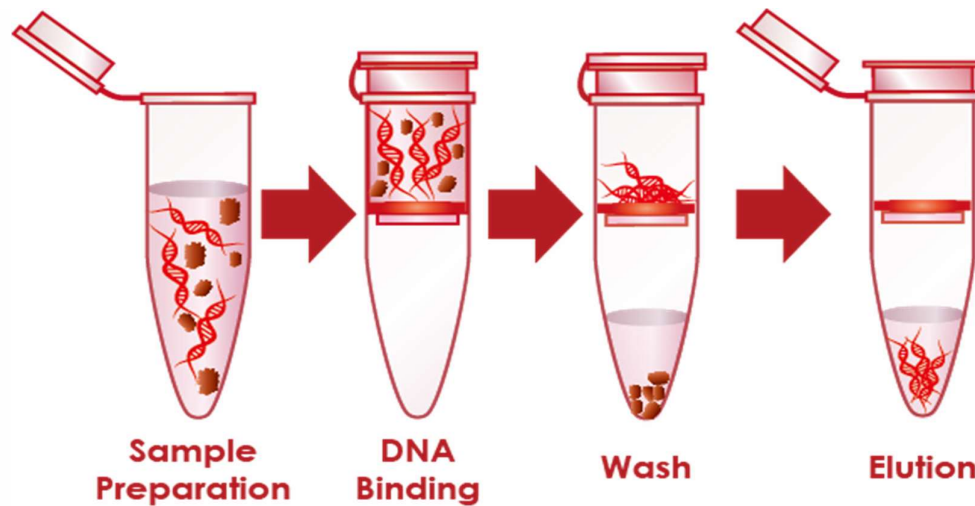
- + Công thức máu, máu lắng, đông máu cơ bản
- + Khí máu, urê, creatinin, đường, acid uric, cholesterol toàn phần, triglyceride, điện giải đồ, GOT, GPT, GGT, CRP, bilirubin toàn phần, trực tiếp, gián tiếp, CK, CK-MB, protein, albumin, sinh hoá nước tiểu
- + Xét nghiệm chẩn đoán Herpes simplex virus (HSV 1+2 IgM), Cytomegalo virus (CMV IgM) và Epstein Barr virus (EBV-VCA IgM) bằng phương pháp ELISA
- + Xquang tim phổi thẳng, siêu âm ổ bụng, điện tim

Xét nghiệm định tuýp HLA thực hiện tại Trung tâm công nghệ Gen, Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Timecity.

Bước 1: Tách DNA chuẩn bị cho phản ứng Realtime PCR

Lưu ý trước khi tiến hành:

- Tất cả các thao tác ly tâm thực hiện ở nhiệt độ phòng 15-25 độ C
- Các kết quả của Buffer AL được hòa tan bằng cách làm ấm ở 56 độ C cho đến khi tủa tan hết.
- Thêm Ethanol vào dung dịch cô đặc Buffer AW1 và Buffer AW2 theo chỉ dẫn ghi trên lọ.
- Thêm Protease Solvent và QIAGEN Protease đông khô theo chỉ dẫn.
- Cân bằng nhiệt độ mẫu tới nhiệt độ phòng 15-25 độ C.
- Có nồi cách thủy hoặc thiết bị gia nhiệt tới 56 độ C.

Quy trình tiến hành:**Hình 2.3. Tách chiết bằng cột lọc**

- Lấy 200 μ l máu toàn phần vào Tube 1,5ml.
- Dùng Pipet lấy 20 μ l QIAGEN DNA Protease cho vào tube và lắc đều.
- Thêm 200 μ l Buffer AL. Dùng máy trộn lắc kỹ.
- Ủ hỗn hợp trên ở nhiệt độ 56 độ C trong 10 phút. Sau đó quay ly tâm nhanh để làm rơi các hạt từ nắp tube.
- Thêm 200 μ l Etanol (96-100%), Trộn kỹ bằng máy lắc xoáy. Sau đó quay ly tâm nhanh để làm rơi các hạt từ nắp tube.
- Dùng Pipet chuyển hỗn hợp thu được sang cột thu DNA (QIAamp Mini spin column) trong ống thu gom 2ml. Đưa vào máy quay ly tâm 8000 vòng/phút trong 1 phút. Sau đó lấy phần cột thu DNA bên trong, bỏ phần ống chứa các dung dịch thừa.
- Đặt cột thu DNA vào một ống thu gom 2ml mới và thêm 500 μ l dung dịch Buffer AW1. Quay ly tâm 8000 vòng/phút trong 1 phút. Sau đó bỏ phần cột thu DNA và phần ống gom chứa dung dịch thừa.

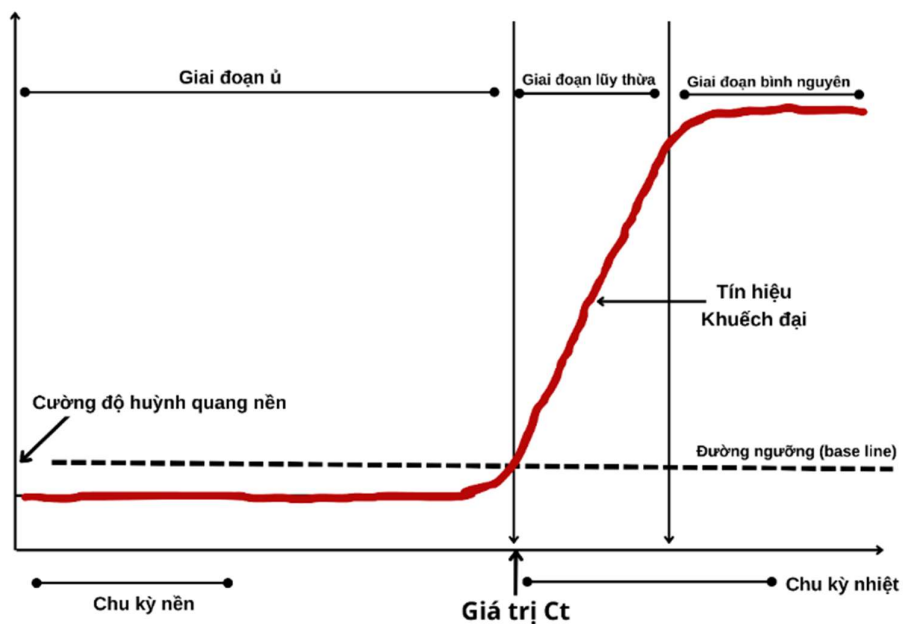
- Đặt cột thu DNA vào một ống thu gom 2ml mới và thêm 500 μ l dung dịch Buffer AW2. Quay ly tâm 14000 vòng/phút trong 3 phút. Sau đó bỏ phần cột thu DNA và phần ống gom chứa dung dịch thừa.

- Đặt cột thu DNA vào một tube 1,5ml mới và thêm 200 μ l dung dịch Buffer AE hoặc nước cất để hòa tan DNA và ủ ở nhiệt độ phòng (15-25 độ C) trong vòng 1 phút. Quay ly tâm 8000 vòng/phút trong 1 phút. Sau đó bỏ phần cột thu DNA và ta thu được phần DNA trong tube 1,5ml

- Dùng máy Thermo NanoDrop 2000 để đo nồng độ DNA trong mỗi mẫu thu được.

2.4.3.2. Kỹ thuật *real-time PCR* xác định typ *HLA*

Realtime PCR là kỹ thuật nhân bản DNA dựa vào các chu kỳ nhiệt, trong kỹ thuật Realtime PCR tín hiệu khuếch đại sẽ được hiển thị sau mỗi chu kỳ nhiệt và được biểu diễn bằng biểu đồ khuếch đại của Realtime PCR, các tín hiệu sẽ được biểu thị trên biểu đồ bằng tín hiệu nền, giai đoạn lũy thừa (log phase) và giai đoạn bình nguyên.



Hình 2.2. Đường cong khuếch đại Realtime PCR

- Nguyên lý cơ bản của kỹ thuật real-time PCR là dựa vào sự khuếch đại đặc hiệu của enzyme Taq polymerase trên cơ sở sự bắt cặp chính xác của primer vào DNA trong mẫu và các dNTP tự do và sự phát quang của các probe huỳnh quang và tự đó bộ phận ghi nhận tín hiệu sẽ ghi nhận được tín hiệu phát ra từ các probe này. Khi phản ứng nhân bản xảy ra tới một chu kỳ nhất định, cường độ tín hiệu huỳnh quang sẽ bắt đầu có sự gia tăng rõ rệt và tương quan với số lượng bản sao DNA được tạo ra.

- Kết quả được thể hiện dưới dạng biểu đồ quan sát được qua mỗi chu kỳ, từ đó có thể đưa ra đánh giá về hiệu quả khuếch đại DNA mục tiêu. Real-time PCR yêu cầu có thiết bị đo cường độ phát huỳnh quang từ ống mẫu và cài chương trình phần mềm cho phép xử lý kết quả về sự biến đổi cường độ huỳnh quang.

- Chu trình nhiệt của real-time PCR cũng có 3 giai đoạn cơ bản tương tự như PCR bao gồm:

- Giai đoạn biến tính: Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 94-95°C, lúc này liên kết hydro giữa các bazơ trong sợi DNA mạch đôi bị phá vỡ, dẫn đến tạo thành 2 sợi đơn DNA. Mỗi sợi đơn này trở thành khuôn để tổng hợp mạch mới.
- Giai đoạn bắt cặp: Nhiệt độ phản ứng giảm xuống còn 50-65°C trong 20-40 giây để probe và môi gắn lần lượt vào sợi DNA khuôn và bắt đầu quá trình tổng hợp mạch mới nhờ vào sự hoạt động của DNA polymerase.
- Giai đoạn kéo dài: Nhiệt độ phản ứng tăng lên 72°C, đây là nhiệt độ tối ưu cho hoạt động tổng hợp mạch mới của DNA polymerase. Giai đoạn này không bắt buộc ở một số chu trình qPCR, do kỹ thuật này thường dùng khuếch đại các đoạn có trình tự ngắn hơn PCR, vào khoảng <200bp, do vậy chỉ cần hai bước biến tính và bắt cặp là đủ để khuếch đại đoạn gen mục tiêu trong phản ứng qPCR. Chu trình chỉ

gồm 2 bước giúp tiết kiệm thời gian, nhanh chóng phát hiện và định lượng được DNA.

- Các giai đoạn này được thực hiện thông qua sự luân chuyển nhiệt độ giữa các chu kỳ. Qua mỗi chu kỳ, tín hiệu huỳnh quang sẽ được ghi nhận có sự gia tăng tương ứng với lượng bản sao DNA nhân lên theo cấp số lũy thừa.

Bước 2: Thiết lập trình tự môi và đầu dò (probe):

Bảng 2.2. Trình tự môi và đầu dò của phản ứng multiplex real-time PCR

Đoạn gen đích	Tên môi và đầu dò	Trình tự (5'-3')
HLA-A*31:01	Môi xuôi HLA-A*31:01	CCA CTC CAT GAG GTA TTT CAC
	Đầu dò HLA-A*31:01	HEX - TCA TCG CCG TGG GCT ACG T- -BHQ1
	Môi ngược HLA-A*31:01	CTT CAC ATT CCG TGT CTC CT
HLA-B*15:02	Môi xuôi HLA-B*15:02	CGC GAG TCC GAG GAT GGC
	Đầu dò HLA-B*15:02	FAM -CGG AAC ACA CAG ATC TCC AA-BHQ1
	Môi ngược HLA-B*15:02	GGT TCC GCA GGC TCT CT
ACTB (Nội kiểm)	Môi xuôi ACTB	GAT GTC CAC GTC ACA CTT CA
	Đầu dò ACTB	Texas-RED-ATG CCT GAG AGG GAA ATG AGG GC- BHQ2
	Môi ngược ACTB	ATG CCT GAG AGG GAA ATG AGG GC

Bước 3: Chuẩn bị thành phần phản ứng

**Bảng 2.3. Thành phần phản ứng multiplex real-time PCR khuếch đại
HLA-A*31:01 và HLA-B*15:02**

Thành phần	Nồng độ cuối	Thể tích cho 1 phản ứng
SSO master mix (BIORAD)		10.0 µl
HLA-A*31:01 F&R Primer mix (50 pmol/ul)	1250 nM	1.0 µl
HLA-B*15 :02 F&R Primer mix (50 pmol/ul)	1250 nM	1.0 µl
ACTB F&R Primer mix (50 pmol/ul)	625 nM	0.5 µl
HLA-A*31:01 Probe (5 pmol/ul)	500 nM	2.0 µl
HLA-B*15:02 Probe (5 pmol/ul)	500 nM	2.0 µl
ACTB Probe (5 pmol/ul)	250 nM	1.0 µl
H ₂ O		0 µl
DNA tổng số		2.5 µl

Sau đó, hỗn hợp được bổ sung thêm 2.5 µl DNA tổng số. Trong đó, các mẫu AND tổng số được pha về nồng độ ADN trong khoảng từ 40-50 ng/µl. Quá trình thao tác thực hiện trong điều kiện sạch (vô trùng), sau đó nhanh chóng đặt mẫu vào trong máy real-time PCR. Phân tích kết quả sử dụng phần mềm trên máy tính.

Bước 4: Chu trình nhiệt

Bảng 2.4. Chu trình nhiệt

Biến tính	Biến tính	Bắt cặp môi
95°C	96°C	63°C
3 phút	15 giây	60 giây
	40 chu kỳ (đọc tín hiệu huỳnh quang sau bước này)	

Bước 5: Phân tích kết quả

- Thông thường các chu trình nhiệt của một phản ứng real-time PCR sẽ được cài đặt từ 40-45 chu kỳ. Những mẫu xuất hiện Ct được coi là dương tính, không xuất hiện Ct được coi là âm tính. Giá trị Ct cut-off trong khoảng 35-37. Những mẫu nào có giá trị Ct nhỏ hơn hoặc bằng giá trị Ct cut-off được coi là có độ tin cậy cao, còn mẫu nào có giá trị Ct lớn hơn Ct cut-off được coi là nghi ngờ cần chạy lại để xác định hoặc kết luận âm tính.

- Các mẫu dương tính muộn có Ct ≥ 38 được đánh giá là dương tính giả hoặc nồng độ quá thấp bộ kit không thể phát hiện được, nguyên nhân có thể do sự bất cặp không đặc hiệu, nhiễm chéo hoặc sự thoái hóa của Taq polymerase, probe...

2.3.Mục tiêu 3

- Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân nhi mắc bệnh động kinh có xét nghiệm HLA-B*15:02 và/hoặc HLA-A*31:01 dương tính.

- Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

Bệnh nhân bị phản ứng da do thuốc chống động kinh có vòng thơm, có xét nghiệm HLA-B*15:02 và/hoặc HLA-A*31:01 Dương tính

Bệnh nhân dung nạp với thuốc chống động kinh có vòng thơm (Dùng thuốc trên 12 tuần không có phản ứng), có xét nghiệm HLA-B*15:02 và/hoặc HLA-A*31:01 Dương tính

- Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân/ Gia đình bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Bệnh nhân đang có các bệnh lý như viêm mạch, viêm da cơ địa, mày đay mạn hoặc có tổn thương da, cơ quan.

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Nhi Trung ương

- Thời gian nghiên cứu: Tháng 01/2021 đến hết tháng 12/2022.

- Phương pháp nghiên cứu

+ Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu bệnh chứng

+ Cỡ mẫu nghiên cứu:

Cỡ mẫu được áp dụng cho công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu bệnh chứng

Tỷ lệ trẻ mang HLA-B*15:02 dương tính không mắc SCAR là 11,67%.

Trẻ mang HLA-B*15:02 dương tính có yếu tố nguy cơ cao gấp 7,143 lần so với trẻ không mang HLA-B*15:02. Với mức chọn sai sót $\alpha=0,25$ và $\beta=0,25$. Gọi p_1 là tỉ lệ trẻ mang HLA-B*15:02 trong nhóm bệnh ($p_1=0,1167$), với nguy cơ cao gấp 7,143 ($OR=7,143$) so với nhóm chứng.[79]

Công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu bệnh chứng:

$$p_2 = \frac{p_1 OR}{1 + p_1(OR-1)}$$

$$n_{\text{Bệnh}} = n_{\text{Chứng}} \geq \frac{[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_2 - p_1)^2}$$

$$N_{\text{Tổng}} \geq n_{\text{Bệnh}} + n_{\text{Chứng}}$$

Thay vào công thức:

$$p_2 = \frac{0.1167 \times 7.143}{1 + 0.1167(7.143 - 1)} = 0.49$$

$$n_{\text{Bệnh}} = n_{\text{Chứng}} \geq \frac{[1.15\sqrt{2 \times 0.3(1-0.3)} + 0.67\sqrt{0.1167(1-0.1167) + 0.49(1-0.49)}]^2}{(0.49 - 0.1167)^2} = 10$$

$$N_{\text{Tổng}} \geq n_{\text{Bệnh}} + n_{\text{Chứng}} = 20$$

Cỡ mẫu tối thiểu nhóm bệnh = nhóm chứng = 10

Số mẫu thực tế thu thập được trong quá trình nghiên cứu:

+ 10 Ca bệnh (Phản ứng da do thuốc chống động kinh, có HLA-B*15:02 và/hoặc HLA-A*31:01 dương tính)

+ 10 Ca chứng (Dung nạp với thuốc chống động kinh, có HLA-B*15:02 và/hoặc HLA-A*31:01 dương tính)

Phương pháp thực hiện nghiên cứu

2.4.3.3. Kỹ thuật xác định TCR

Sử dụng kỹ thuật PCR đa hình (multiplex PCR – mPCR), các đoạn mồi (primer) sẽ tác động đến các gen tế bào dòng tinh V và J (gene C) nằm trong chuỗi α và β để khuếch đại các hoán vị V(D)J ở vùng CDR3. Sử dụng kit Agilent hoặc Illumina để bắt được các TCR của chuỗi $\alpha\beta$ tế bào T.

Quy trình thu mẫu và phân tích RNA

Tinh chế mRNA: Sử dụng bộ chuyển đổi polyT liên kết với đuôi polyA của mRNA để tách mRNA ra khỏi các loại RNA khác như rRNA, tRNA.

Định lượng RNA: Sử dụng các phương pháp định lượng như quang phổ kế hoặc điện di trên chip để xác định nồng độ và chất lượng RNA.

Phân mảnh: Sử dụng enzym cắt ngẫu nhiên hoặc sonication để phân mảnh mRNA thành các đoạn ngắn hơn.

Chuyển đổi cDNA: Dùng enzym phiên mã ngược để tổng hợp cDNA từ mRNA.

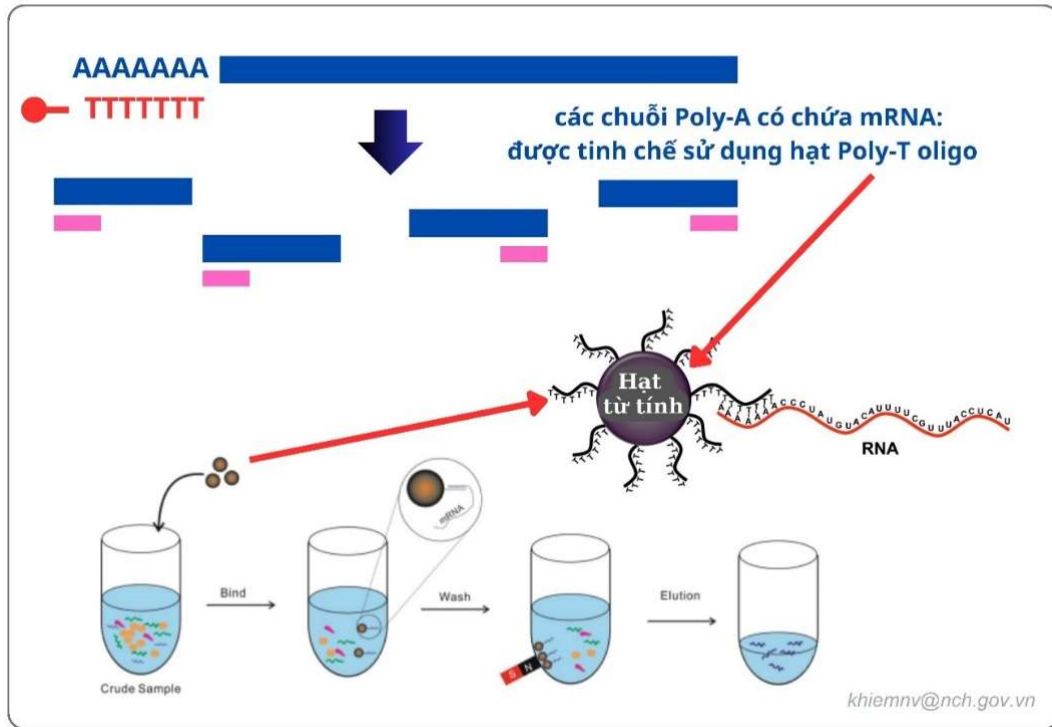
Ghép kênh: Thêm mã vạch để phân biệt các mẫu trước khi ghép chung.

Khuếch đại cDNA: Sử dụng PCR để nhân lên số lượng cDNA.

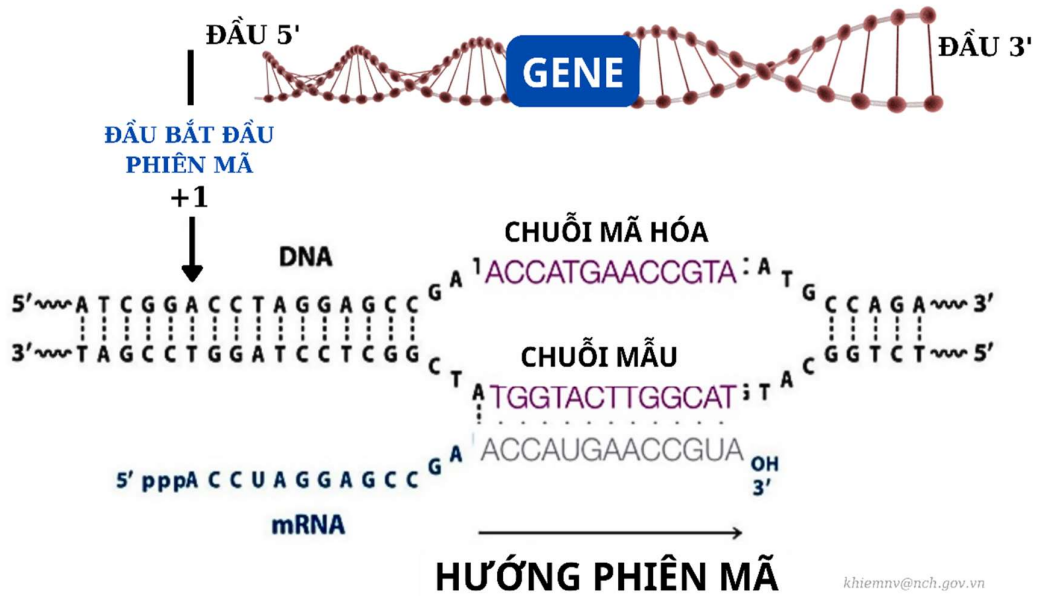
Kiểm soát chất lượng: Kiểm tra kích thước, nồng độ và sự tinh khiết cDNA.

Giải trình tự: Sử dụng máy giải trình tự thế hệ mới để giải trình tự cDNA.

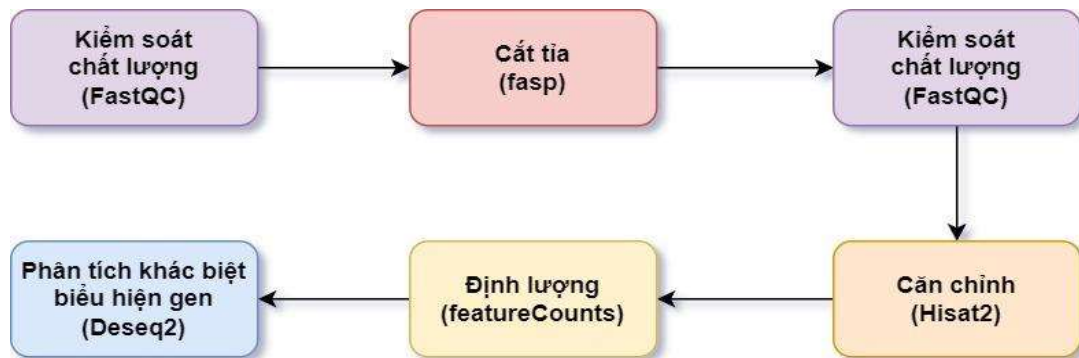
Phân tích dữ liệu: Sử dụng các công cụ sinh tin học để phân tích và so sánh biểu hiện gen.



Hình 2.5. Quy trình tinh chế và phân mảnh RNA



Hình 2.6. Minh họa quá trình phiên mã RNA từ DNA



Hình 2.7. Quy trình xử lý dữ liệu ARN Sequencing

Công cụ FastQC (v0.12.1) được sử dụng để kiểm soát chất lượng các đoạn đọc từ quá trình giải trình tự.[84] Sau đó sử dụng công cụ fastp (v0.23.4) để thực hiện cắt tia (*trimming*) với các tham số mặc định nhằm cắt bỏ các trình tự bộ chuyển đổi (*adapter sequence*) có thể sót lại sau quá trình giải trình tự và loại bỏ các đoạn đọc ngắn hay kém chất lượng.[85] Các đoạn đọc sau đó được đưa vào công cụ FastQC một lần nữa để kiểm tra chất lượng.

Các đoạn đọc đạt chất lượng được căn chỉnh (*alignment*) dựa trên bộ gen tham chiếu hg38 bằng công cụ Hisat2 (v2.2.1) với các tùy chọn mặc định.[86] Việc định lượng (*quantification*) có bao nhiêu các đoạn đọc căn chỉnh trùng với vị trí của gen được thực hiện bằng công cụ featureCounts (v2.0.1).[87] Kết quả định lượng sau đó được sử dụng để phân tích khác biệt biểu hiện gen với thư viện Deseq2 (v1.41.1) và ngôn ngữ lập trình R.[88]

DESeq2 sử dụng mô hình thống kê để tính toán sự khác biệt trong biểu hiện gen giữa hai hoặc nhiều nhóm mẫu. Nó bắt đầu bằng cách ước tính phương sai của mức độ biểu hiện gen và sau đó điều chỉnh phân phối nhị thức âm và sử dụng kiểm định Wald để đánh giá ý nghĩa thống kê cho từng gen. Để tránh tránh kết quả dương tính giả khi thực hiện kiểm định thống kê quá nhiều lần, thư viện này cũng cung cấp cho ta giá trị p hiệu chỉnh (p-adj) được

tính toán theo phương pháp Stewamini - Hochberg. Giá trị p hiệu chỉnh < 0.5 sẽ được xem là có ý nghĩa thống kê. Kết quả sau tính toán là giá trị Log2FoldChange thể hiện cho chênh lệch mức độ biểu hiện gen giữa nhóm bệnh và nhóm chứng với công thức tính như sau:

$$\text{Log2FoldChange} = \log_2 (\text{giá trị biểu hiện gen nhóm bệnh}) - \log_2 (\text{giá trị biểu hiện gen nhóm chứng}).$$

Giá trị $|\text{Log2FoldChange}| > 0.5$ thể hiện gen có sự biểu hiện chênh lệch giữa 2 nhóm và sẽ là chênh lệch đáng kể nếu $|\text{Log2FoldChange}| > 2$.

2.5. Sai số và cách khắc phục sai số

- Có thể gặp sai số trong quá trình thu thập số liệu, sai số phép đo, sai số nhớ lại của bệnh nhân.

- Cách khắc phục sai số: thăm khám lâm sàng, khai thác kỹ tiền sử, bệnh sử, tuân thủ theo đúng quy chuẩn với đầy đủ các bước của quy trình kỹ thuật và kiểm soát, làm sạch số liệu trước khi xử lý.

2.6. Xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được xử lý bằng phương pháp toán thống kê y học, sử dụng chương trình Epi-info 6.2 và STATA 12.0. Tính trung bình, phương sai, độ lệch chuẩn, tỷ lệ, khi so sánh dùng test Student hoặc test " χ^2 ". Ý nghĩa thống kê đạt được khi giá trị của $p < 0,05$.

Tính tỷ suất chênh OR (Odd Ratio): được sử dụng để đo mối liên quan giữa hai biến nhị phân và định tính; đánh giá mối liên quan giữa yếu tố phơi nhiễm và bệnh, theo công thức: $OR = ad/bc$. Trong đó: a, b, c và d là các giá trị hay tỷ lệ phần trăm được xác định theo bảng 2.5 như sau:

Bảng 2.7. Tỷ suất chênh

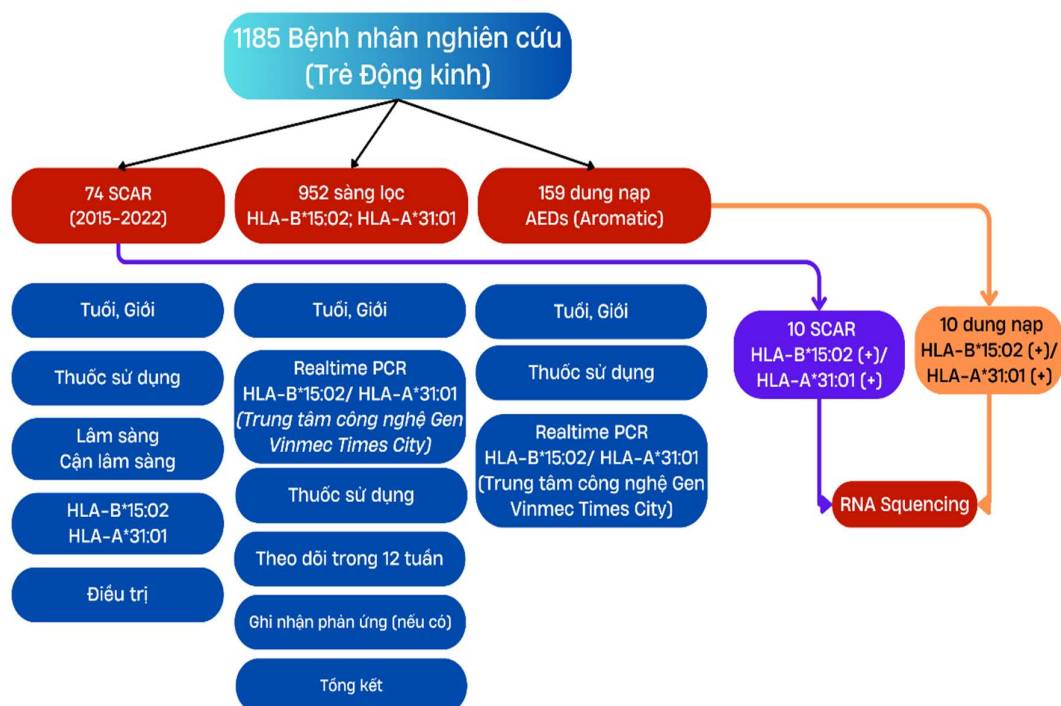
Phơi nhiễm	Tình trạng bệnh	
	Có	Không
Có	a	b
Không	c	d

Khoảng tin cậy của OR được xác định là 95% CI (Confident Interval). Khi khoảng tin cậy không chứa giá trị 1 hoặc khi giá trị p của test “ χ^2 ” nhỏ hơn mức ý nghĩa thống kê ($p < 0.05$), ta có thể kết luận là giá trị OR thu được có ý nghĩa thống kê.

2.7. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương sau khi đề cương nghiên cứu được thông qua bởi hội đồng khoa học tại trường Đại học Y Dược Hải Phòng ngày 10/04/2021, quyết định số 597/QĐ-YDHP ngày 14/05/2021 về việc giao đề tài và cán bộ hướng dẫn của trường Đại học Y Dược Hải Phòng và quyết định số 1419/BVNTU-HĐĐĐ ngày 25/08/2021 về việc phê duyệt khía cạnh đạo đức cho nghiên cứu của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Bệnh viện Nhi Trung ương.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Hình 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

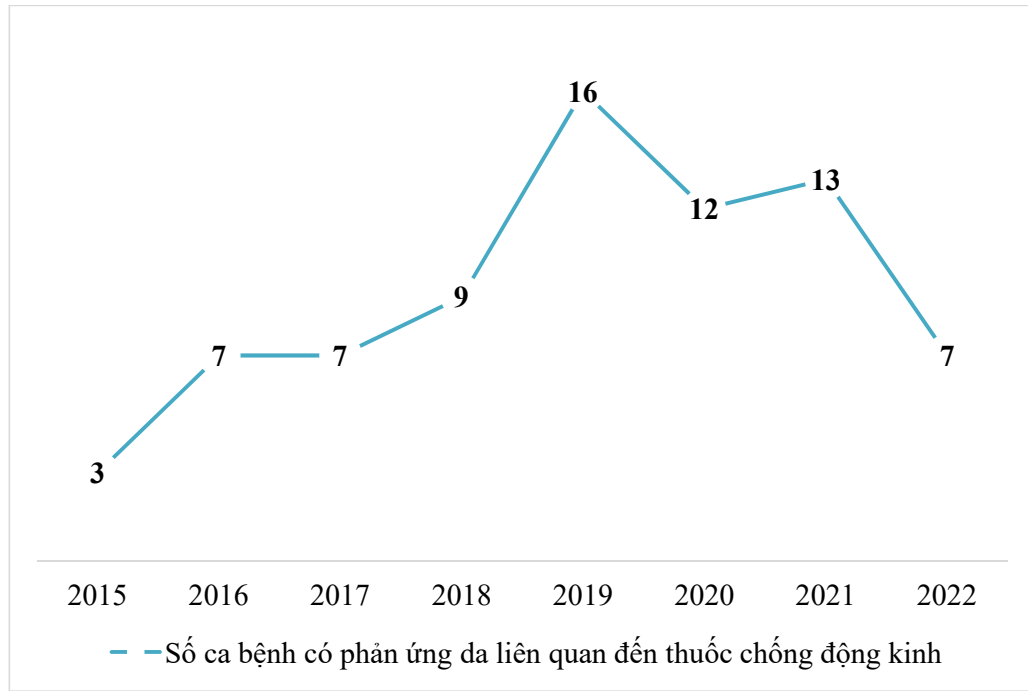
Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện với 3 mục tiêu:

- Mục tiêu 1: Chúng tôi phân loại trên 21.055 bệnh nhân nhập viện tại Khoa Miễn dịch Dị ứng Khớp – Bệnh viện Nhi Trung ương từ 1/1/2015 – 31/12/2022, sàng lọc ra 113 bệnh nhân có phản ứng da và chọn được 74 bệnh nhân có phản ứng da liên quan tới sử dụng thuốc chống động kinh có vòng thơm và so sánh với nhóm chứng 159 bệnh nhân dung nạp thuốc.

- Mục tiêu 2: Chúng tôi thực hiện nghiên cứu tiến cứu từ 01/2021 – 12/2022 với xét nghiệm sàng lọc HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 trên 952 bệnh nhân lần đầu có chỉ định dùng thuốc chống động kinh và so sánh với nhóm chứng 159 bệnh nhân dung nạp thuốc.

- Mục tiêu 3: chọn từ mục tiêu 1 và 2 ra 20 bệnh nhân, trong đó 10 bệnh nhân có HLA-B*15:02 Dương tính và dung nạp với thuốc chống động kinh carbamazepin và/hoặc oxcarbazepin, 10 bệnh nhân có HLA-B*15:02 dương tính và bị phản ứng da nặng có liên quan tới carbamazepin và/hoặc oxcarbazepin. Các bệnh nhân này được thực hiện xét nghiệm RNA Sequencing và ghi nhận đặc điểm phản ứng gen và đặc điểm thụ thể tế bào lympho T.

3.1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng dị ứng thuốc chống động kinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 01/2015 – 12/2022.



Hình 3.1. Số ca bệnh có phản ứng da liên quan đến thuốc chống động kinh được ghi nhận tại Khoa Miễn dịch – Dị ứng – Khớp – Bệnh viện Nhi trung ương giai đoạn 2015-2022

*Nhận xét: Chúng tôi ghi nhận có 74 bệnh nhân sử dụng thuốc chống động kinh và có phản ứng da thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và được đưa vào nghiên cứu. Năm 2019 có số trường hợp bệnh nhân dị ứng da do thuốc chống động kinh cao nhất là 15 bệnh nhân, ngược lại, năm 2015 có số ca bệnh thấp nhất là 3 bệnh nhân. Vì mục tiêu của nghiên cứu này tập trung trên nhóm đối tượng bệnh nhân có phản ứng da do thuốc chống động kinh, bởi vậy nghiên cứu của chúng tôi tập trung phân tích trên 74 bệnh nhân thỏa điều kiện này.

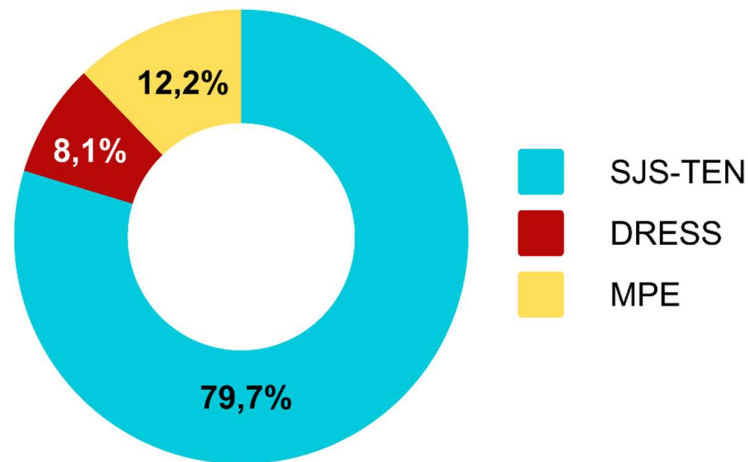
Bảng 3.1. Các thuốc liên quan đến phản ứng da được ghi nhận của đối tượng nghiên cứu (n=74)

Nguyên nhân	Tổng (n=74)	MPE (n=9)	DRESS (n=6)	SJS-TEN (n=59)	p
Thuốc động kinh (n=74)	74 (100,0)	9 (100,0)	6 (100,0)	59 (100,0)	0,045*
Oxcarbazepin (n=29)	29 (39,19)	8 (88,89)	1 (16,67)	20 (33,89)	<0,001*
Lamotrigin (n=10)	10 (13,51)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (16,96)	<0,001*
Carbamazepin (n=21)	21 (28,38)	1 (11,11)	0 (0,0)	20 (33,89)	<0,001*
Phenorbabital (n=5)	5 (6,76)	0 (0,0)	3 (50,00)	2 (3,39)	0,216*
Phenytoin (n=7)	7 (9,46)	0 (0,0)	2 (33,33)	5 (8,48)	0,262*
Valproic acid (n=2)	2 (2,70)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,39)	<0,001*

*: Kiểm định Fisher's Exact

**Nhận xét:* Kết quả bảng 3.1 cho thấy có 74 bệnh nhân có liên quan tới các thuốc chống động kinh được ghi nhận. Trong đó thuốc oxcarbazepin và carbamazepin chiếm tỷ lệ lớn nhất, lần lượt là 39,19% và 28,38%. Thuốc valproic acid và phenorbabital chiếm tỷ lệ thấp nhất 2,7% và 6,76%.

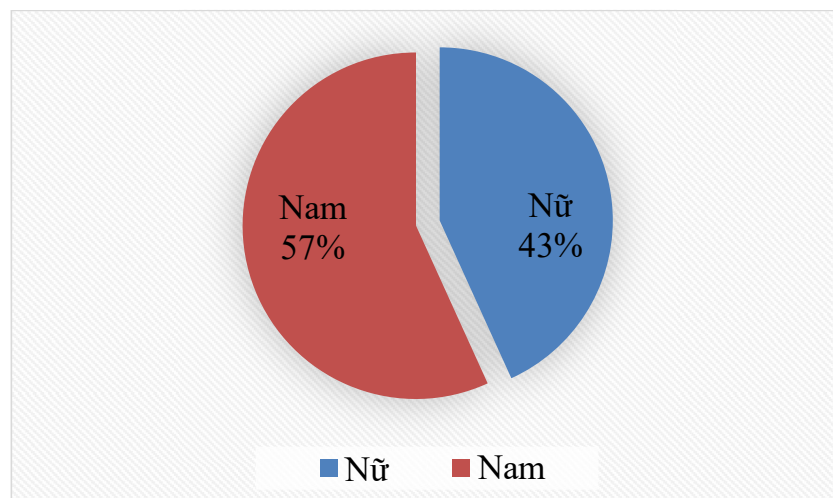
3.1.1. Phân bố bệnh nhân theo thể bệnh



Hình 3.2. Tỷ lệ các thể lâm sàng của đối tượng nghiên cứu (n=74)

**Nhận xét:* SJS-TEN chiếm tỉ lệ cao nhất (79,7%), MPE chiếm 12,2%. Thấp nhất là DRESS chiếm 8,1%. Vì các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng là có thể khác nhau giữa các thể bệnh, cho nên phân tích được thực hiện phân tầng cho từng thể bệnh.

3.1.2. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu theo thể bệnh



Hình 3.3. Phân bố theo giới

**Nhận xét:* Kết quả nghiên cứu cho thấy sự khác biệt về giới không có nghĩa nghĩa thống kê, tỷ lệ giới nam là 57%, giới nữ là 43%.

Bảng 3.2. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu theo thể bệnh (n=74).

Đặc điểm	Thể bệnh				P
	Tổng (n=74)	MPE (n=9)	DRESS (n=6)	SJS-TEN (n=59)	
Tuổi (năm)	7 (4-10) ^b	5 (1-7) ^b	13 (11-14) ^b	7 (4-9) ^b	0,006^a
Nhóm tuổi					
Dưới 2 tuổi	10 (13,5)	3 (33,3)	0 (0,0)	7 (11,8)	0,004[*]
2-12 tuổi	55 (74,3)	6 (66,7)	2 (33,3)	47 (79,7)	
Trên 12 tuổi	9 (12,2)	0 (0,0)	4 (66,7)	5 (8,5)	

^{*}: Kiểm định Fisher's Exact

^a: Kiểm định Kruskal-Wallis

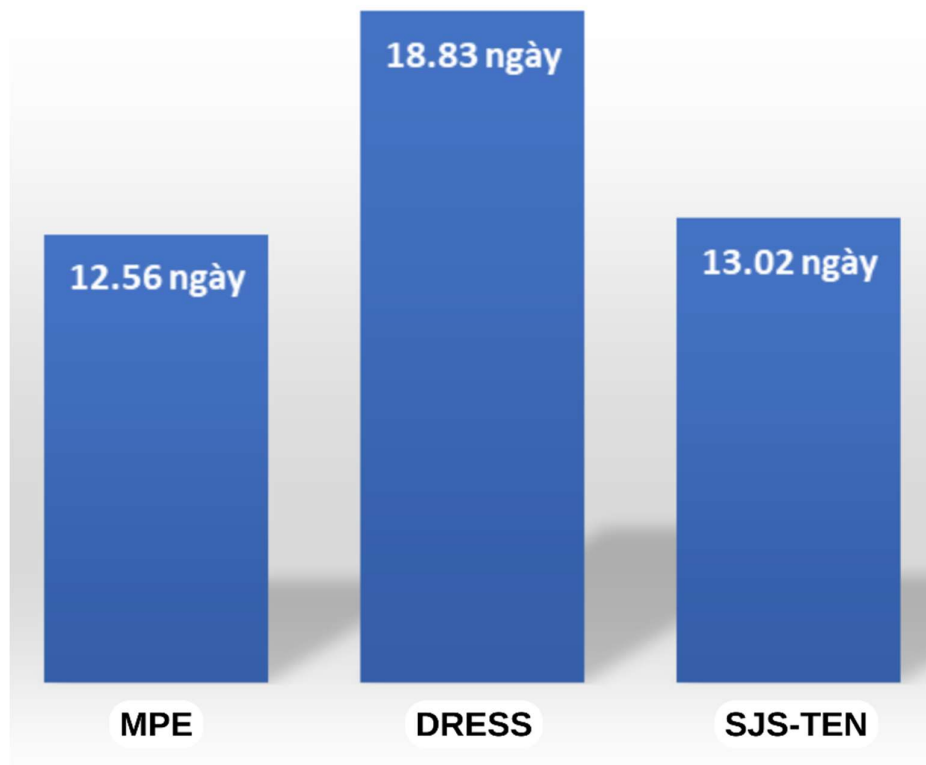
^b: Trung vị (Khoảng tứ phân vị)

^{*}Nhận xét:

Kết quả nghiên cứu cho tuổi trung vị của đối tượng nghiên cứu là 7 tuổi. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi khi so sánh giữa các nhóm bệnh ($p < 0,05$). Tuổi trung vị ở nhóm thể bệnh DRESS cao nhất (13 tuổi). Trong khi đó tuổi trung vị thấp nhất là ở nhóm MPE (trung vị là 5 tuổi). Gần $\frac{3}{4}$ đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm tuổi 2-12 tuổi. Điều này tương tự ở thể bệnh MPE và SJS-TEN (lần lượt 66,7% và 79,7%). Trong khi đó ở thể bệnh DRESS, nhóm tuổi trên 12 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất (66,7%). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ các nhóm tuổi giữa các thể bệnh với nhau ($p < 0,05$).

3.1.3. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm bệnh

3.1.3.1. Đặc điểm về ngày xuất hiện phản ứng da sau dùng thuốc



Hình 3.4. Đặc điểm ngày xuất hiện phản ứng da theo thể bệnh (n=74)

**Nhận xét:*

Kết quả cho thấy MPE có ngày trung bình xuất hiện CAR sớm nhất. DRESS có ngày trung bình xuất hiện CAR trễ nhất. Tuy nhiên nghiên cứu không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về ngày xuất hiện CAR giữa các thể bệnh ($p > 0,05$).

3.1.3.2. Tỷ lệ sử dụng các loại thuốc chống động kinh trong nhóm bệnh

Bảng 3.3. Tương quan giữa thể bệnh và thuốc chống động kinh (n=74).

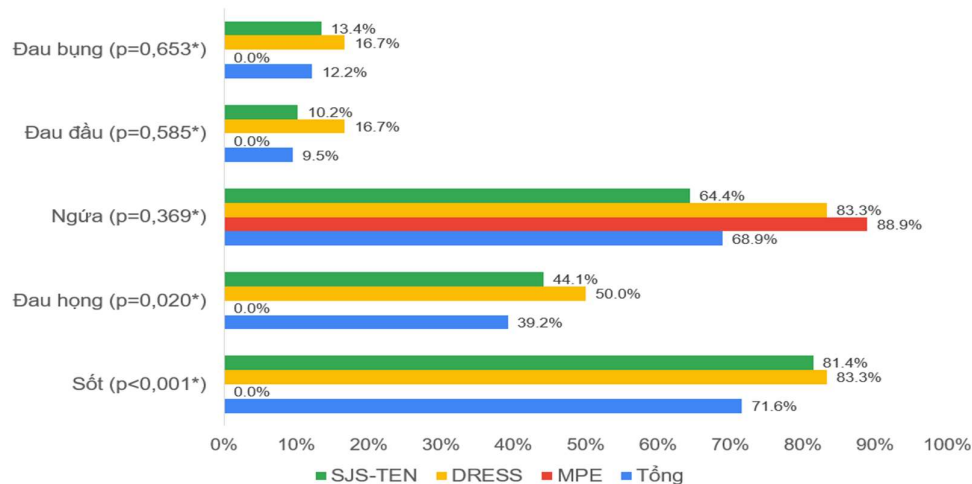
Thuốc động kinh	Thể bệnh				P
	Tổng	MPE	DRESS	SJS-TEN	
	(n=74)	(n=9)	(n=6)	(n=59)	
Oxcarbazepin	29 (39,2)	8 (88,9)	1 (16,7)	20 (33,9)	<0,003 *
Lamotrigine	10 (13,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (16,9)	0,357 *
Carbamazepin	21 (28,4)	1 (11,1)	0 (0,0)	20 (33,9)	0,149 *
Phenorbabital	5 (6,8)	0 (0,0)	3 (50,0)	2 (3,4)	0,007 *
Phenytoin	7 (9,5)	0 (0,0)	2 (33,3)	5 (8,5)	0,130 *
Valproic acid	2 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,4)	1,000 *

*: Kiểm định Fisher's Exact

**Nhận xét: Đặc điểm sử dụng thuốc chống động kinh của của đối tượng nghiên cứu theo thể bệnh: Đa số đối tượng nghiên cứu được sử dụng oxcarbazepin (39,2%). Valproic acid được sử dụng ít nhất (2,7%). Nghiên cứu tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ sử dụng Oxcarbazepin và Phenorbabital giữa các thể bệnh (p<0,05).*

3.1.3.3. Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng



*: Kiểm định Fisher's Exact

Hình 3.5. Tỷ lệ các triệu chứng lâm sàng theo các thể bệnh (n=74).

**Nhận xét:*

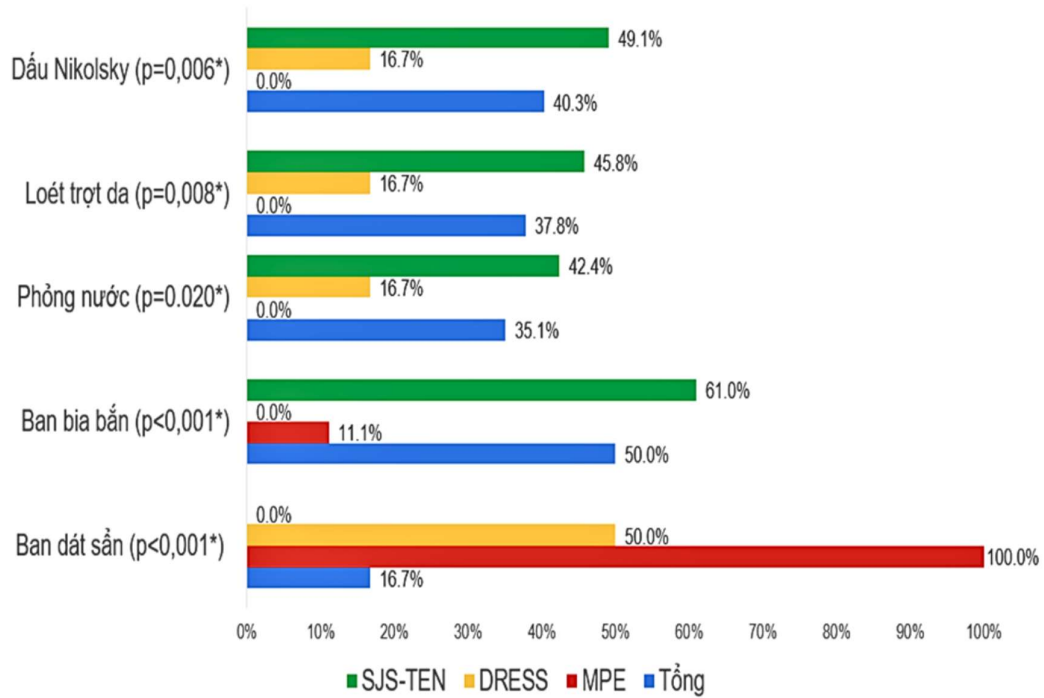
Triệu chứng sốt xuất hiện trên 71,6% bệnh nhân. Hơn 80% bệnh nhân của cả hai thể bệnh SJS-TEN và DRESS có triệu chứng sốt. Tuy nhiên sốt lại không xuất hiện trên nhóm bệnh nhân MPE. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Đau họng chiếm tỷ lệ 39,2% trên tổng số bệnh nhân. Một nửa số bệnh nhân DRESS có triệu chứng đau họng. Tỷ lệ này ở nhóm SJS-TEN là 40%. Tuy nhiên không có bệnh nhân MPE nào có triệu chứng đau họng. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Ngứa xuất hiện ở tất cả các thể bệnh. Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng ngứa nhiều nhất ở bệnh nhân MPE (88,9%). Tỷ lệ triệu chứng ngứa xuất hiện thấp nhất ở nhóm SJS-TEN. Tuy nhiên không tìm thấy sự khác biệt về tỷ lệ xuất hiện triệu chứng ngứa ở các nhóm.

Đau đầu và đau bụng có tỷ lệ xuất hiện ở các thể bệnh khá tương tự nhau. Cả hai triệu chứng này đều không xuất hiện ở nhóm MPE. Không tìm thấy sự khác biệt về tỷ lệ xuất hiện các triệu chứng này ở các nhóm.

Triệu chứng da

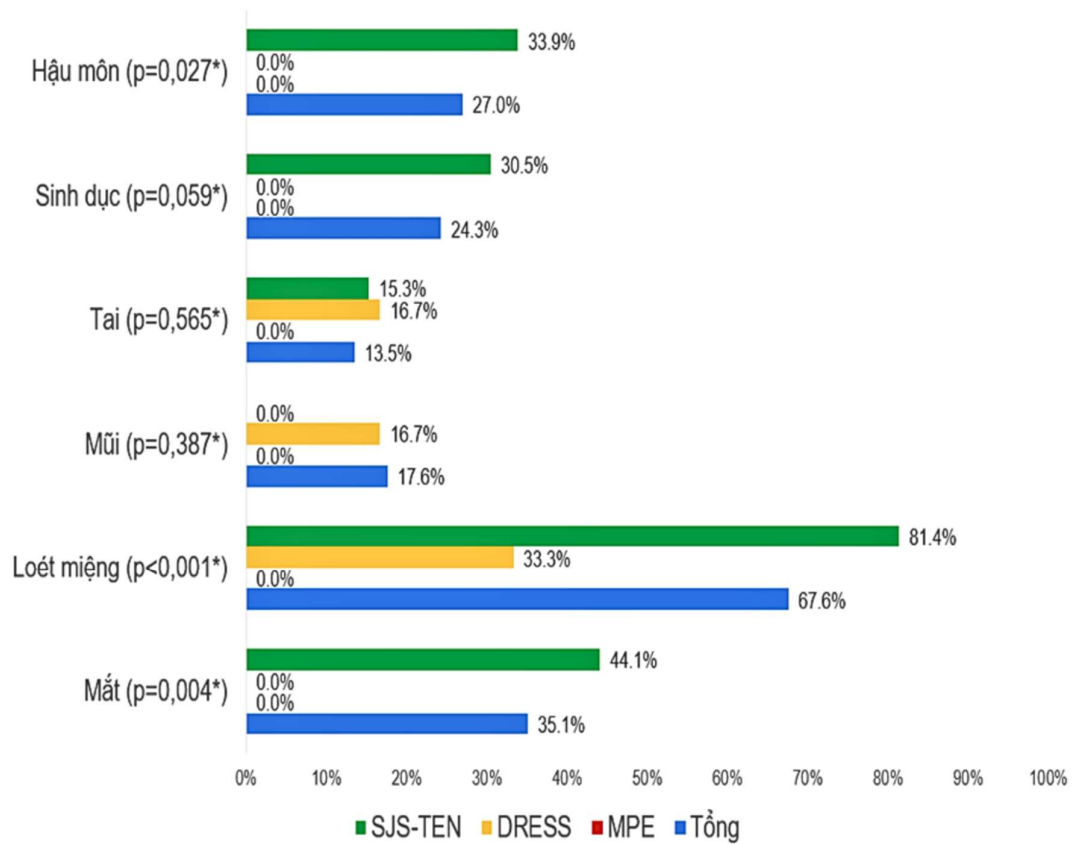


*: Kiểm định chín Fisher's Exact

Hình 3.6. Tỷ lệ các triệu chứng tại da theo các thể bệnh (n=74).

**Nhận xét:* Nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) về tỉ lệ xuất hiện các triệu chứng tại da giữa các thể bệnh. Ban dát da xuất hiện nhiều nhất ở nhóm MPE tuy nhiên không xuất hiện ở thể SJS-TEN. Trong khi đó, thể bệnh SJS-TEN có tỉ lệ xuất hiện lớn nhất về các triệu chứng như ban bia bản, phỏng nước, loét loét da và dấu Nikolsky.

Triệu chứng niêm mạc và hốc tự nhiên



*: Kiểm định Fisher's Exact

Hình 3.7. Tổn thương niêm mạc và hốc tự nhiên theo thể bệnh (n=74).

**Nhận xét:* Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tổn thương niêm mạc xuất hiện nhiều ở nhóm SJS – TEN, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) về tỉ lệ xuất hiện các triệu chứng ở mắt ($p = 0,004$), loét miệng ($p < 0,001$), hậu môn ($p = 0,027$) giữa SJS-TEN với các nhóm còn lại. Các triệu chứng khác như tổn thương tại mũi, tai, sinh dục đều không có sự khác biệt về tỉ lệ xuất hiện ở các nhóm ($p > 0,05$). Nhóm MPE không xuất hiện tổn thương niêm mạc và hốc tự nhiên.

3.1.3.4. Đặc điểm cận lâm sàng

Xét nghiệm huyết học**Bảng 3.4. Chỉ số trung bình của hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu**

Đặc điểm	Tổng (n=74)	MPE (n=9)	DRESS (n=6)	SJS-TEN (n=59)	p
Hồng cầu (Tera/L)	4,65±0,58	5,29±0,70	4,38±0,50	4,58±0,51	0,001^a
Hemoglobin (gam/L)	12,19± 1,14	12,32±0,97	11,77±1,51	12,22±1,13	0,176 ^b
Hematocrit (%)	36,34±3,39	36,76±3,43	34,10±4,20	36,50±3,27	0,238 ^a
Tiểu cầu (Giga/L)	300,46±138,78	321,89±138,15	227,83±46,37	304,58±144,19	0,304 ^b
Bạch cầu (Giga/L)	10,67±8,37	9,22±3,83	19,92±2,64	9,95±5,65	0,243 ^b

^a: Phép kiểm ANOVA

^b: Phép kiểm Krusal-Wallis

**Nhận xét:* Nghiên cứu tìm thấy có sự khác biệt về số lượng hồng cầu giữa các nhóm thể bệnh ($p < 0,05$). Không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số hemoglobin, hematocrit và tiểu cầu giữa các thể bệnh. Điều này cho thấy thiếu máu không phải đặc điểm nổi bật ở các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi.

Xét nghiệm sinh hóa

Bảng 3.5. Chỉ số trung bình của CRP và các chỉ số chức năng gan, thận

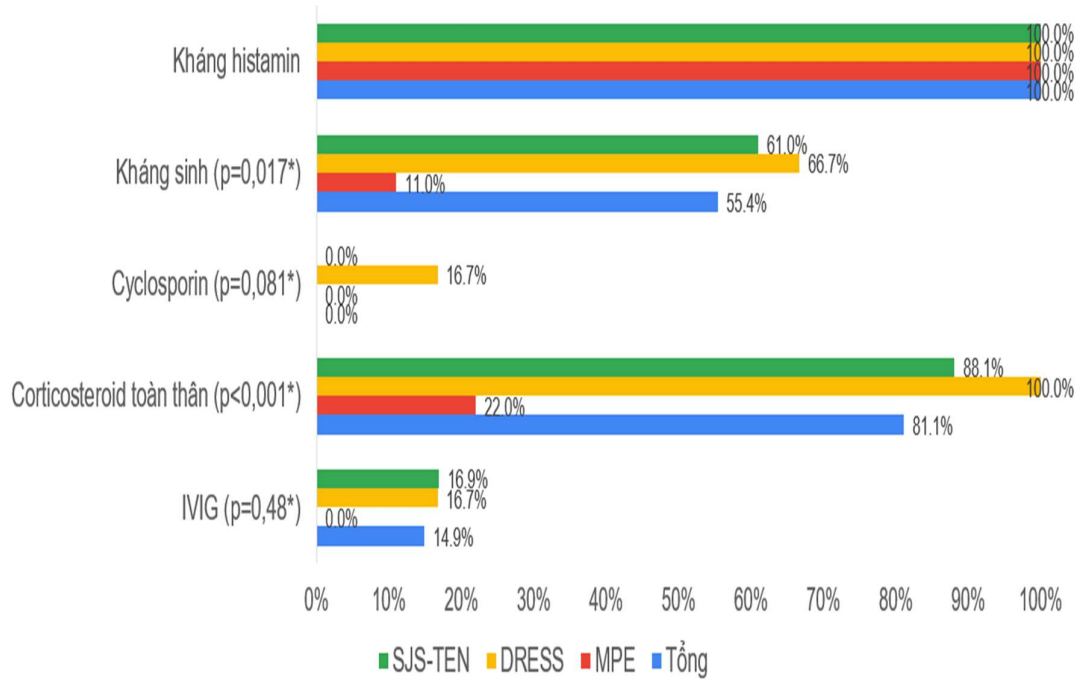
Đặc điểm	Tổng (n=74)	MPE (n=9)	DRESS (n=6)	SJS-TEN (n=59)	p
CRP (mg/dL)	23,16±32,26	5,80±7,12	26,11±20,88	25,50±34,82	0,008 ^b
Ure (mmol/L)	4,09±1,21	3,96±0,91	3,65±0,57	4,15±1,30	0,606 ^a
Creatinin (μmol/L)	50,17±14,59	41,11±6,20	53,19±12,98	51,25±15,27	0,076 ^b
AST (U/L)	85,01±22,97	23,42±7,20	500,77± 61,73	52,13±5,62	0,005 ^b
ALT (U/L)	91,70± 21,35	32,78±7,44	606,32±89,51	48,35±7,02	0,156 ^b

^a: Phép kiểm ANOVA

^b: Phép kiểm Krusal-Wallis

**Nhận xét*: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số CRP và AST giữa các nhóm thể bệnh ($p < 0,05$). Chỉ số CRP tăng cao trong nhóm DRESS và SJS-TEN. Chỉ số AST tăng cao trong nhóm DRESS và SJS-TEN.

3.1.3.5. Điều trị

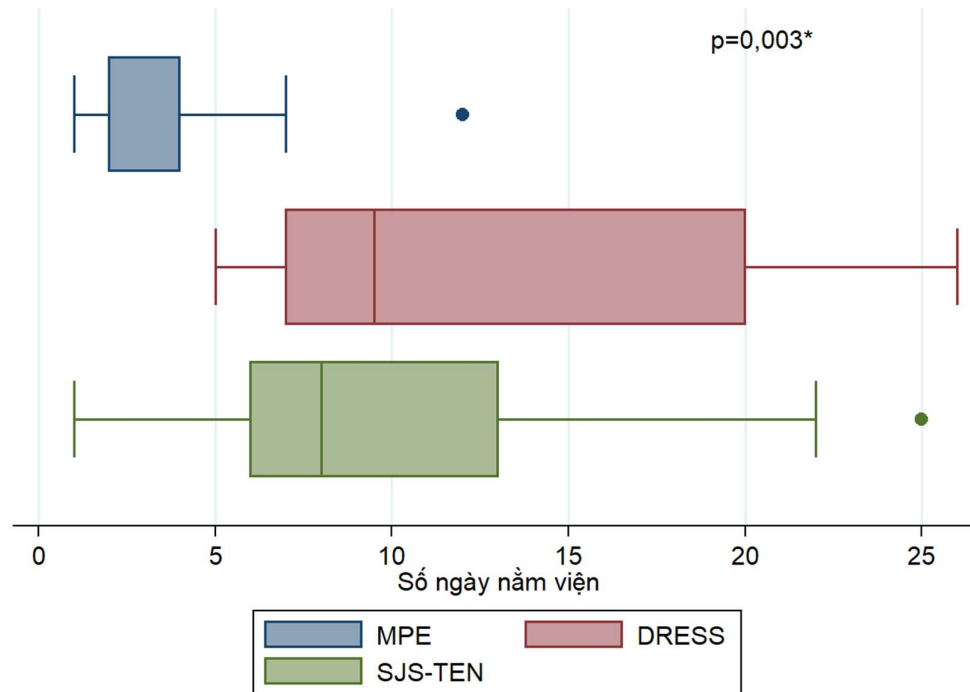


*: Kiểm định Fisher's Exact

Hình 3.8. Tương quan giữa phương pháp điều trị và các thể bệnh.

**Nhận xét:* Thuốc kháng histamine được chỉ định ở tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi. Tỷ lệ sử dụng các phương pháp điều trị corticosteroid toàn thân được sử dụng ở các nhóm bệnh nhân SJS-TEN và DRESS nhiều hơn hẳn so với nhóm MPE, khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$). IVIG chỉ được chỉ định cho bệnh nhân SJS-TEN và DRESS. Cyclosporin chỉ được sử dụng ở bệnh nhân DRESS (16,7%).

3.1.3.6. Thời gian điều trị nội trú



Hình 3.9. Tương quan giữa số ngày nằm viện và các thể bệnh.

**Nhận xét:* Nghiên cứu tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) về số ngày nằm viện giữa các thể bệnh với nhau. MPE có số ngày nằm viện thấp nhất (trung vị 2 (2-4)). Đứng thứ 2 là SJS-TEN với số ngày nằm viện trung vị là 8 (6-13). Cao nhất là DRESS với số ngày nằm viện trung vị là 9,5 (7-20).

3.1.4. Mối liên quan giữa HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 với phản ứng da liên quan đến thuốc chống động kinh

Trong phần kết quả tiếp theo, chúng so sánh giữa nhóm bệnh (gồm 74 bệnh nhân có phản ứng da liên quan đến thuốc chống động kinh) và nhóm dung nạp (gồm 159 bệnh nhân dung nạp với thuốc chống động kinh trong tối thiểu 3 tháng).

3.1.4.1. Sự phân bố của HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 trong nhóm bệnh

Bảng 3.6. Phân bố kết quả xét nghiệm HLA và thể bệnh trong nhóm bệnh

Đặc điểm	Thể bệnh				p
	Tổng	MPE	DRESS	SJS-TEN	
Bệnh nhân được thực hiện xét nghiệm HLA-B*15:02 (n=34)					
Dương tính	21 (61,8)	6 (17,65)	3 (8,83)	12 (44,12)	0,779*
Âm tính	13 (38,2)	3 (8,83)	1 (2,94)	9 (26,47)	
Bệnh nhân được thực hiện xét nghiệm HLA-A*31:01 (n=24)					
Dương tính	6 (25,0)	2 (8,33)	0 (0,0)	4 (16,67)	1,000*
Âm tính	18 (75,0)	6 (25,00)	1 (4,17)	11 (4,58)	

*: Kiểm định Fisher's Exact

**Nhận xét:* Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ HLA-B*15:02 trong nhóm SJS-TEN, DRESS, MPE lần lượt là 44,12%, 8,83% và 17,65%. Trong khi đó, tỉ lệ HLA-A*31:01 trong nhóm SJS-TEN, DRESS, MPE lần lượt là 16,67%; 0% ; 8,33%. Chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ xuất hiện alen HLA-B*15:02 cũng như HLA-A*31:01 giữa các thể bệnh trong nhóm bệnh (với p lần lượt là 0,779 và 1,000 > 0,05). Chính vì thế, chúng tôi so sánh nhóm bệnh với nhóm dung nạp để tìm thêm các mối tương quan.

3.1.4.2. Sự phân bố của HLA giữa nhóm bệnh và nhóm dung nạp theo loại thuốc chống động kinh

Bảng 3.7. Mối tương quan giữa phản ứng da và yếu tố HLA khi so sánh giữa nhóm dung nạp thuốc và nhóm phản ứng da theo từng loại thuốc động kinh sử dụng

Đặc điểm	Phản ứng da (n=74)	Dung nạp thuốc (n=159)	P	OR (KTC 95%)
Carbamazepin (n=43)				
HLA-B*15:02 (n=30)				
Dương tính	6 (75,0)	5 (22,7)	0,028	10,2 (1,19-122,14)
Âm tính	2 (25,0)	17 (77,3)		
HLA-A*31:01 (n=28)				
Dương tính	5 (83,3)	18 (81,8)	1,000	0,9 (0,02-12,48)
Âm tính	1 (16,7)	4 (18,2)		
Oxcarbazepin (n=144)				
HLA-B*15:02 (n=131)				
Dương tính	11 (68,8)	17 (14,8)	<0,001	12,68 (3,44-51,22)
Âm tính	5 (31,2)	98 (85,2)		
HLA-A*31:01 (n=127)				
Dương tính	4 (33,3)	3 (2,6)	0,001*	18,67 (2,54-142,63)
Âm tính	8 (66,7)	151 (97,4)		
Lamotrigin (n=23)				
HLA-B*15:02 (n=18)				
Dương tính	2 (40,0)	5 (38,5)	1,000	1,07 (0,07-13,25)
Âm tính	3 (60,0)	8 (61,5)		
HLA-A*31:01 (n=16)				
Dương tính	0 (0,0)	0 (0,0)		
Âm tính	3 (100,0)	13 (100,0)		
Phenorbabital (n=11)				
HLA-B*15:02 (n=10)				
Dương tính	2 (50,0)	1 (16,7)	0,5	5 (0,14-352,66)
Âm tính	2 (50,0)	5 (83,3)		
HLA-A*31:01 (n=9)				
Dương tính	2 (66,7)	5 (83,3)	1,000	2,5 (0,02-234,83)
Âm tính	1 (33,3)	1 (16,7)		
Phenytoin (n=10)				
HLA-B*15:02 (n=4)				
Dương tính	0 (0,0)	0 (0,0)		
Âm tính	1 (100,0)	3 (100,0)		
HLA-A*31:01 (n=3)				
Dương tính	0 (0,0)	0 (0,0)		
Âm tính	0 (0,0)	3 (100,0)		

Nhận xét:- Với Carbamazepin:*

+ Trong nhóm phản ứng da có 75,5% bệnh nhân mang HLA-B*15:02, trong khi chỉ 22,7% bệnh nhân của nhóm dung nạp mang alen này, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,028$. Các bệnh nhân có phản ứng da sau dùng carbamazepin có nguy cơ mang HLA-B*15:02 cao gấp 10,2 lần so với các bệnh nhân dung nạp thuốc (OR 10,2, KTC 95%: 1,19-122,14).

+ Tỷ lệ mang alen HLA-A*31:01 ở nhóm dung nạp và nhóm phản ứng da không có sự khác biệt.

- Với Oxcarbazepin:

+ Trong nhóm phản ứng da có 68,8% bệnh nhân mang HLA-B*15:02, trong khi chỉ 14,8% bệnh nhân của nhóm dung nạp mang alen này, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$. Các bệnh nhân có phản ứng da sau dùng oxcarbazepin có nguy cơ mang HLA-B*15:02 cao gấp 12,68 lần so với các bệnh nhân dung nạp thuốc (OR 12,68, KTC 95%: 3,44-51,22).

+ Trong nhóm phản ứng da có 33,3% bệnh nhân mang HLA-A*31:01, trong khi chỉ 2,6% bệnh nhân của nhóm dung nạp mang alen này, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$. Các bệnh nhân có phản ứng da sau dùng oxcarbazepin có nguy cơ mang HLA-A*31:01 cao gấp 18,67 lần so với các bệnh nhân dung nạp thuốc (OR 18,67, KTC 95%: 2,54-12,63).

- Không có sự khác biệt về sự phân bố HLA ở các bệnh nhân dùng lamotrigin, phenorbabital, phenytoin ở hai nhóm.

3.1.4.3. *Mối liên quan giữa HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 với phản ứng da liên quan đến thuốc chống động kinh*

Bảng 3.8. Mối tương quan giữa HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 với phản ứng da liên quan đến thuốc chống động kinh.

Đặc điểm	Nhóm bệnh (n=74)	Nhóm dung nạp (n=159)	P	OR (KTC 95%)
HLA-B*15:02				
Dương tính	21 (61,8)	26 (16,4)	<0,001	7,56 (3,15-18,34)
Âm tính	13 (38,2)	133 (83,6)		
HLA-A*31:01				
Dương tính	6 (25,0)	7 (4,4)	0,004*	6,29 (1,58-23,15)
Âm tính	18 (75,0)	152 (95,6)		

*: Kiểm định Fisher's Exact

**Nhận xét*: Kết quả nghiên cứu cho thấy:

- Tỷ lệ alen HLA-B*15:02 ở nhóm bệnh cao hơn hẳn so với nhóm dung nạp (61,8% và 16,4%), kết quả có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99% ($p < 0,001$).

- Tỷ lệ alen HLA-A*31:01 ở nhóm bệnh cao hơn hẳn so với nhóm dung nạp (25,0% và 4,4

%), kết quả có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99% ($p = 0,004$).

- Nhóm bệnh nhân có phản ứng da do thuốc chống động kinh có khả năng mang alen HLA-B*15:02 cao hơn gấp 7,56 lần so với nhóm dung nạp (KTC 95%: 3,15-18,34). Ở nhóm bệnh nhân có phản ứng da do thuốc chống động kinh có khả năng mang alen HLA-A*31:01 cao hơn gấp 6,29 lần so với nhóm dung nạp thuốc (KTC 95%: 1,58-23,15).

3.2. Khả năng dự báo bệnh của HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 với phản ứng da liên quan đến các thuốc chống động kinh

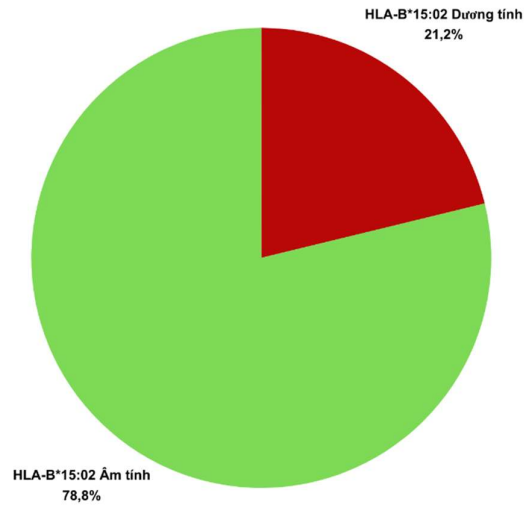
Chúng tôi thực hiện nghiên cứu tiền cứu từ 1/12/2020 – 31/12/2022 với xét nghiệm sàng lọc HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 trên 952 bệnh nhân lần đầu có chỉ định dùng thuốc chống động kinh và so sánh với nhóm chứng 159 bệnh nhân dung nạp thuốc. 159 bệnh nhân này đã sử dụng thuốc chống động kinh có vòng thớm trên 12 tuần và không có phản ứng.

3.2.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.9. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

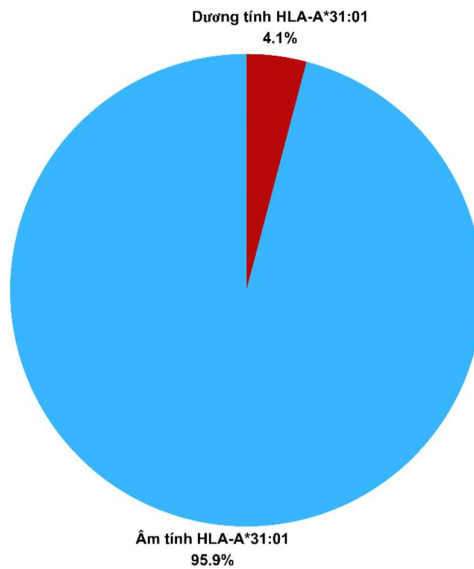
Đặc điểm	Giá trị
Tuổi trung bình (SD)	5,7 (4,3)
Tuổi trung vị (Tứ phân vị)	4,9 (2,1 – 8,9)
Min – Max	0,1 – 18,4
Nhóm tuổi	
<i>Dưới 2 tuổi</i>	224 (23,5)
<i>2 – 12 tuổi</i>	626 (65,8)
<i>Trên 12 tuổi</i>	102 (10,7)
Giới tính	
<i>Nam</i>	551 (57,9)
<i>Nữ</i>	401 (42,1)

**Nhận xét:* Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: độ tuổi trung bình của nhóm sàng lọc là $5,7 \pm 4,3$ năm tuổi. Đối tượng nghiên cứu chủ yếu là trẻ em, trẻ nhỏ nhất 0,1 năm tuổi, trẻ lớn nhất là 18 tuổi. Các đối tượng nghiên cứu phần lớn trong độ tuổi từ 2 – 12 tuổi (65,8%). Nam giới chiếm phần lớn trong nghiên cứu của chúng tôi. Tỷ lệ nam:nữ là 57,9:42,1.



Hình 3.10. Kết quả xét nghiệm HLA-B* 15:02

**Nhận xét:* 952 bệnh nhân được thực hiện xét nghiệm HLA-B*15:02. Kết quả cho thấy tỉ lệ dương tính là 21,2% và 16,4%; tỉ lệ âm tính là 78,8%.

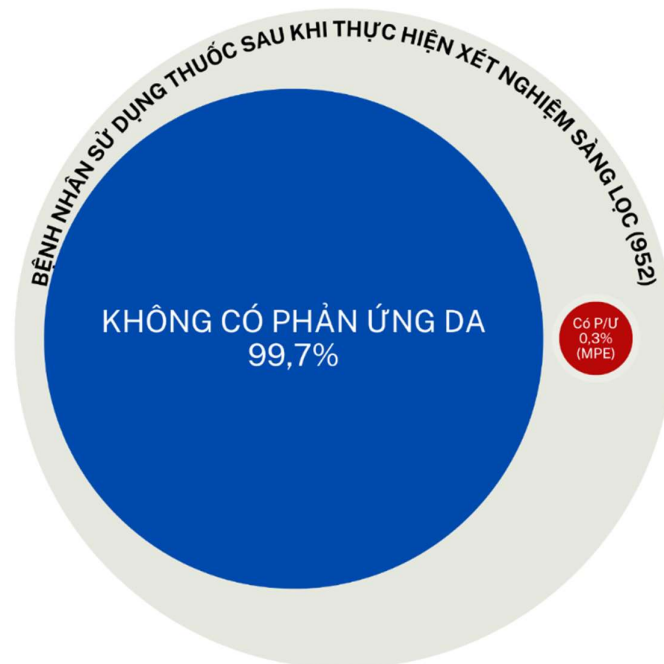


Hình 3.11. Kết quả xét nghiệm HLA-A*31:01

**Nhận xét:* 952 bệnh nhân được thực hiện xét nghiệm HLA-A*31:01. Kết quả cho thấy tỉ lệ mang alen là 4,1%, tỉ lệ không mang alen này là 95,9%.

3.2.2. Khả năng dự báo của HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 trong dị ứng một số thuốc chống động kinh

Dựa trên kết quả sàng lọc gen của chúng tôi, các bác sĩ lâm sàng sẽ tiến hành kê đơn điều trị và chúng tôi tiếp tục theo dõi sự xuất hiện dị ứng ở các bệnh nhân nhóm sàng lọc nêu có. Các bệnh nhân có kết quả xét nghiệm HLA-B*15:02 dương tính và HLA-A*31:01 dương tính không được chỉ định Carbamazepin theo hướng dẫn của FDA. Tỷ lệ dị ứng thuốc trong nhóm sàng lọc được thể hiện trong hình.



Hình 3.12. Tỷ lệ xuất hiện phản ứng da liên quan tới thuốc chống động kinh trên nhóm sàng lọc (n=952)

**Nhận xét:* Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện 3 trường hợp (chiếm 0,3%) xuất hiện phản ứng da liên quan tới thuốc chống động kinh trên 952 bệnh nhân của nhóm sàng lọc (bệnh nhân được theo dõi sau 12 tuần dùng thuốc chống động kinh). 3 bệnh nhân này không có tiền sử dị ứng thuốc, đều có xét nghiệm HLA-A*31:01 và HLA-B*15:02 âm tính, được chỉ định dùng oxcarbazepin và xuất hiện MPE.

**Bảng 3.10. Kết quả xét nghiệm HLA-B* 15:02
và loại thuốc chống động kinh sử dụng**

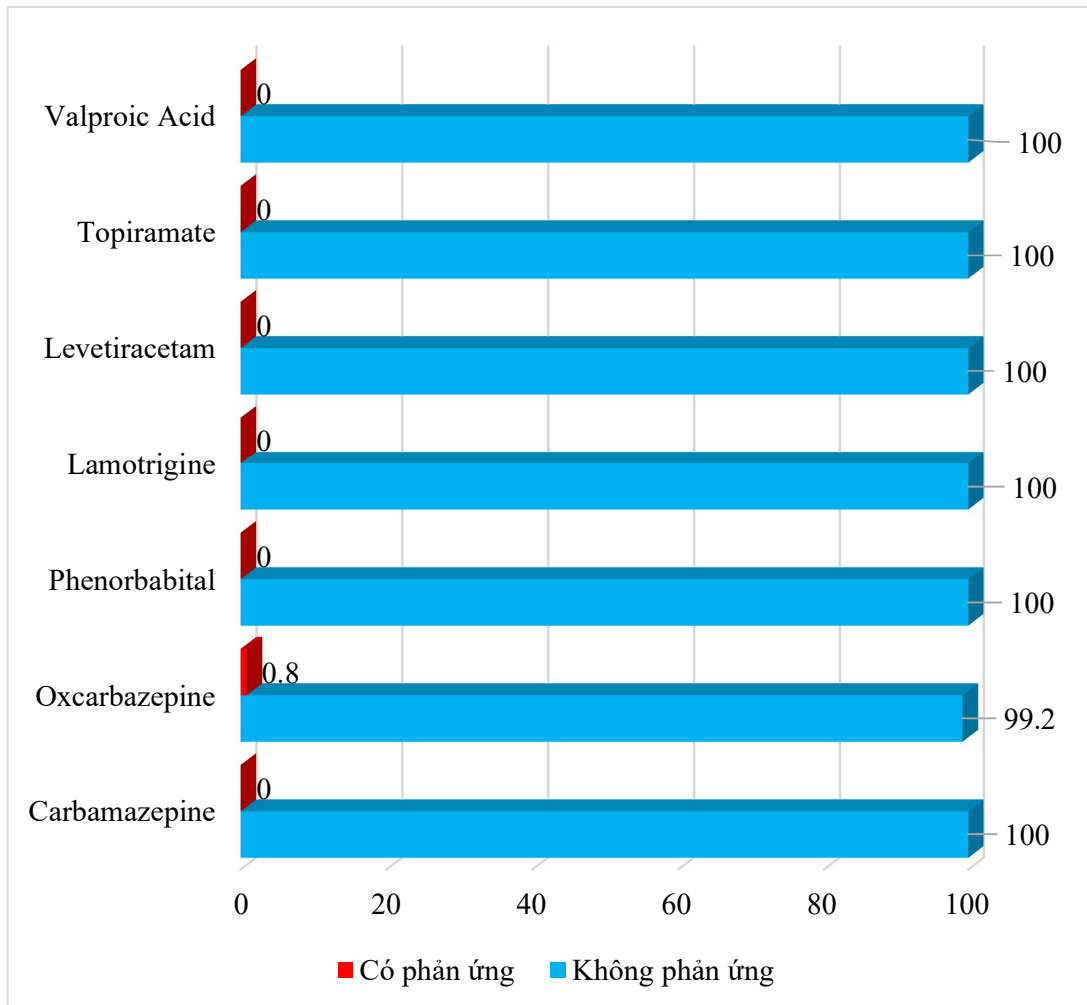
Thuốc sử dụng (n=952)	Kết quả xét nghiệm HLA-B* 15:02			P
	Âm tính (n=750)	Dương tính (n=202)	Tổng (n=952)	
<i>Carbamazepin</i>	40 (5,3)	0	40 (4,2)	<0,001
<i>Oxcarbazepin</i>	273 (36,4)	0	273 (28,6)	<0,001
<i>Phenorbabital</i>	9 (1,2)	0	9 (1,0)	0,116
<i>Lamotrigine</i>	12 (1,6)	0	12 (1,3)	0,056
<i>Levetiracetam</i>	172 (22,9)	104 (51,5)	276 (28,9)	<0,001
<i>Topiramate</i>	25 (3,3)	17 (8,4)	42 (4,4)	0,003
<i>Valproic Acid</i>	219 (29,2)	81 (40,1)	300 (31,5)	0,002
Tổng	750 (100,0)	202 (100,0)	952 (100,0)	

**Nhận xét:* Sau khi chúng tôi thực hiện xét nghiệm HLA-B*15:02, valproic acid là thuốc được chỉ định nhiều nhất ở các bệnh nhân trong nhóm sàng lọc (31,5%), tiếp đó là levetiracetam (28,9%), oxcarbazepin (28,6%), topiramate (4,4%), carbamazepin (4,2%), lamotrigine (1,3%) và phenorbabital (1,0%). Các bệnh nhân ở nhóm sàng lọc có mang alen HLA-B*15:02 (202 bệnh nhân) được chỉ định dùng levetiracetam (51,5%), valproic acid (40,1%), topiramate (8,4%) và không dùng các thuốc chống động kinh có vòng thơm. Tỷ lệ sử dụng các thuốc chống động kinh ở bệnh nhân nhóm sàng lọc không mang alen HLA-B*15:02 (750 bệnh nhân) giảm dần theo thứ tự: oxcarbazepin (36,4%), valproic acid (29,2%), levetiracetam (22,9%), carbamazepin (5,3%), topiramate (3,3%), lamotrigine (1,6%) và phenorbabital (1,2%).

**Bảng 3.11. Kết quả xét nghiệm HLA-A* 31:01
và loại thuốc chống động kinh sử dụng**

<i>Thuốc sử dụng</i> (n=952)	<i>Kết quả xét nghiệm HLA-A*31:01</i>			<i>P</i>
	<i>Âm tính</i> (n=913)	<i>Dương tính</i> (n=39)	<i>Tổng</i> (n=952)	
<i>Carbamazepin</i>	39 (4,3)	0	39 (4,1)	0,189
<i>Oxcarbazepin</i>	263 (28,8)	0	263 (27,6)	0,457
<i>Phenorbabital</i>	9 (1,0)	0	9 (1,0)	0,685
<i>Lamotrigine</i>	11 (1,2)	0	11 (1,2)	0,630
<i>Levetiracetam</i>	260 (28,5)	28 (71,79)	288 (30,2)	0,068
<i>Topiramate</i>	41 (4,5)	1 (2,6)	42 (4,4)	0,477
<i>Valproic Acid</i>	290 (31,7)	10 (25,6)	300 (31,5)	0,269
<i>Tổng</i>	913 (100,0)	39 (100,0)	952 (100,0)	

**Nhận xét:* Sau khi chúng tôi thực hiện xét nghiệm HLA-A*31:01, valproic acid là thuốc được chỉ định nhiều nhất ở các bệnh nhân trong nhóm sàng lọc (31,5%), tiếp đó là levetiracetam (30,2%), oxcarbazepin (27,6%), topiramate (4,4%), carbamazepin (4,1%), lamotrigine (1,2%) và phenorbabital (1,0%). Các bệnh nhân ở nhóm sàng lọc có mang alen HLA-A*31:01 (39 bệnh nhân) được chỉ định dùng levetiracetam (71,79%), valproic acid (25,6%), topiramate (2,6%) và không dùng các thuốc Carbamazepin, phenorbabital, lamotrigine. Tỷ lệ sử dụng các thuốc chống động kinh ở bệnh nhân nhóm sàng lọc không mang alen HLA-A*31:01 (913 bệnh nhân) giảm dần theo thứ tự: valproic acid (31,7%), oxcarbazepin (28,8%), levetiracetam (28,5%), topiramate (4,5%), carbamazepin (4,3%), lamotrigine (1,2%) và phenorbabital (1,0%).



Hình 3.13. Tỷ lệ xuất hiện phản ứng da liên quan đến thuốc theo các nhóm thuốc chống động kinh trên nhóm sàng lọc (n=952)

**Nhận xét:* Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, trong nhóm sàng lọc được chỉ định oxcarbazepin thì có 0,8% bệnh nhân xuất hiện phản ứng da. Không phát hiện tình trạng dị ứng với các nhóm thuốc chống động kinh khác (carbamazepin, phenorbabital, lamotrigine, levetiracetam, topiramate, valproic acid).

Bảng 3.12. Giá trị dự báo phản ứng da của HLA-B*15:02 và HLA-B*31:01 khi sử dụng carbamazepin và oxcarbazepin

(Phân tích dựa trên 1185 bệnh nhân bao gồm: 74 ca bệnh CARs, 952 mẫu sàng lọc và 159 ca dung nạp với AEDs. Từ đó chọn ra số bệnh nhân có dùng Carbamazepin và Oxcarbazepin)

Đặc điểm	Tổng n (%)	Nhóm phản ứng da n (%)	Nhóm dung nạp n (%)	p	OR (KTC 95%)
Carbamazepin (n=68)					
HLA-B*15:02					
Âm tính	59 (86,8)	2 (33,3)	57 (91,9)	0,002	0,04 (0,00-0,43) Ref
Dương tính	9 (13,2)	4 (66,7)	5 (8,1)		
HLA-A*31:01					
Âm tính	62 (91,2)	5 (83,3)	57 (91,9)	0,438	0,44 (0,04-28,8) Ref
Dương tính	6 (8,8)	1 (16,7)	5 (8,1)		
Oxcarbazepin(n=411)					
HLA-B*15:02					
Âm tính	376 (91,5)	9 (56,3)	367 (92,9)	<0,001	0,10 (0,03-0,34) Ref
Dương tính	35 (8,5)	7 (43,7)	28 (7,1)		
HLA-A*31:01					
Âm tính	390 (94,9)	12 (75,0)	378 (95,7)	0,006	0,13 (0,04-0,64) Ref
Dương tính	21 (5,1)	4 (25,0)	17 (4,3)		

**Nhận xét:* Kết quả nghiên cứu cho thấy, khi bệnh nhân sử dụng carbamazepin, nếu kết quả HLA-B*15:02 âm tính, khả năng xảy ra phản ứng da thấp hơn tới 96% (KTC 95%: 0,00-0,43) khi so sánh với bệnh nhân có HLA-B*15:02 dương tính. Tuy nhiên, nghiên cứu không tìm thấy sự khác biệt

về khả năng xảy ra phản ứng da giữa những bệnh nhân có HLA-A*31:01 dương tính và âm tính với $p > 0,05$.

Đối với bệnh nhân khi sử dụng oxcarbazepin, nếu như kết quả HLA-B*15:02 âm tính, khả năng xảy ra phản ứng da thấp hơn 90% (KTC 95%: 0,03-0,34) khi so với bệnh nhân có kết quả HLA-B*15:02 dương tính. Trong trường hợp HLA-A*31:01 âm tính, khả năng xảy ra phản ứng da của bệnh nhi sử dụng oxcarbazepin thấp hơn 87% (KTC 95%: 0,04-0,64) so với những bệnh nhi có HLA-A*31:01 dương tính.

Bảng 3.13. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo âm tính, giá trị dự báo dương tính của xét nghiệm HLA-A*31:01 và HLA-B*15:02

	Phản ứng da	Không phản ứng	Sens (%) (KTC 95%)	Spec (%) (KTC 95%)	PPV (%) (KTC 95%)	NPV (%) (KTC 95%)
Toàn bộ bệnh nhân được thực hiện xét nghiệm (n=1135)						
HLA-B*15:02						
Âm tính	15 (53,6)	877 (79,2)	46,4 (27,5-66,1)	79,2 (76,7- 81,6)	5,35 (2,88 - 8,97)	98,3 (97,2- 99,1)
Dương tính	13 (46,4)	230 (20,8)				
HLA-A*31:01						
Âm tính	22 (78,6)	1052 (95,0)	21,4 (8,3 – 41,0)	95 (93,6- 96,2)	9,84 (3,7 - 20,2)	98 (96,9- 98,7)
Dương tính	6 (21,4)	55 (5,0)				

**Nhận xét:* Kết quả nghiên cứu cho thấy:

- Xét nghiệm HLA-B*15:02 có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính cho phản ứng da liên quan đến thuốc chống động kinh lần lượt là 46,4%, 79,2%, 5,35% và 98,3%.

- Xét nghiệm HLA-A*31:01 có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính cho phản ứng da liên quan đến thuốc chống động kinh lần lượt là 21,4%, 95,0%, 9,84% và 98,0%.

3.3. Đặc điểm tái tổ hợp thụ thể tế bào lympho T (TCR) trong các phản ứng da nặng do thuốc chống động kinh có vòng thơm

Nghiên cứu được thực hiện trên 20 bệnh nhân, chia thành 2 nhóm:

- **Nhóm dung nạp** gồm 10 bệnh nhân có HLA-B*15:02 và/hoặc HLA-A*31:01 dương tính và dung nạp với thuốc chống động kinh carbamazepin và/hoặc oxcarbazepin (điều trị với các thuốc trên trên 12 tuần mà không có phản ứng).

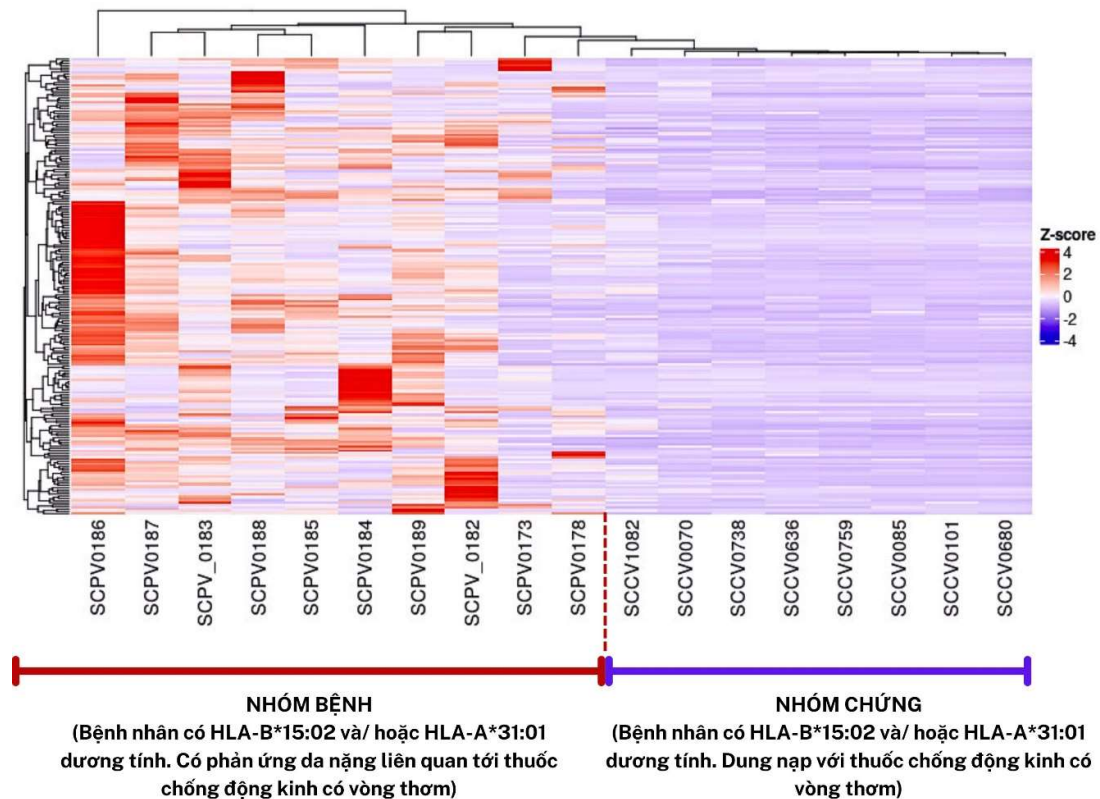
- **Nhóm dị ứng** gồm 10 bệnh nhân có HLA-B*15:02 và/hoặc HLA-A*31:02 dương tính và có phản ứng da liên quan tới thuốc chống động kinh carbamazepin và/hoặc oxcarbazepin.

Sau khi tiến hành thu thập mẫu RNA và phân tích giải trình tự, sau đó được sử dụng để phân tích khác biệt biểu hiện gen với thư viện DESeq2 (v1.41.1) và ngôn ngữ lập trình R. DESeq2 sử dụng mô hình thống kê để tính toán sự khác biệt trong biểu hiện gen giữa hai hoặc nhiều nhóm mẫu. Kết quả sau tính toán là giá trị Log2FoldChange thể hiện cho chênh lệch mức độ biểu hiện gen giữa nhóm bệnh và nhóm chứng với công thức tính như sau:

$$\text{Log2FoldChange} = \log_2(\text{giá trị biểu hiện gen nhóm bệnh}) - \log_2(\text{giá trị biểu hiện gen nhóm chứng}).$$

Giá trị $|\text{Log2FoldChange}| > 0.5$ thể hiện gen có sự biểu hiện chênh lệch giữa 2 nhóm và sẽ là chênh lệch đáng kể nếu $|\text{Log2FoldChange}| > 2$.

Dựa trên kết quả thu thập được, chúng tôi vẽ biểu đồ heatmap để biểu thị sự khác biệt về mức độ biểu hiện gen của các nhóm bệnh nhân nghiên cứu.



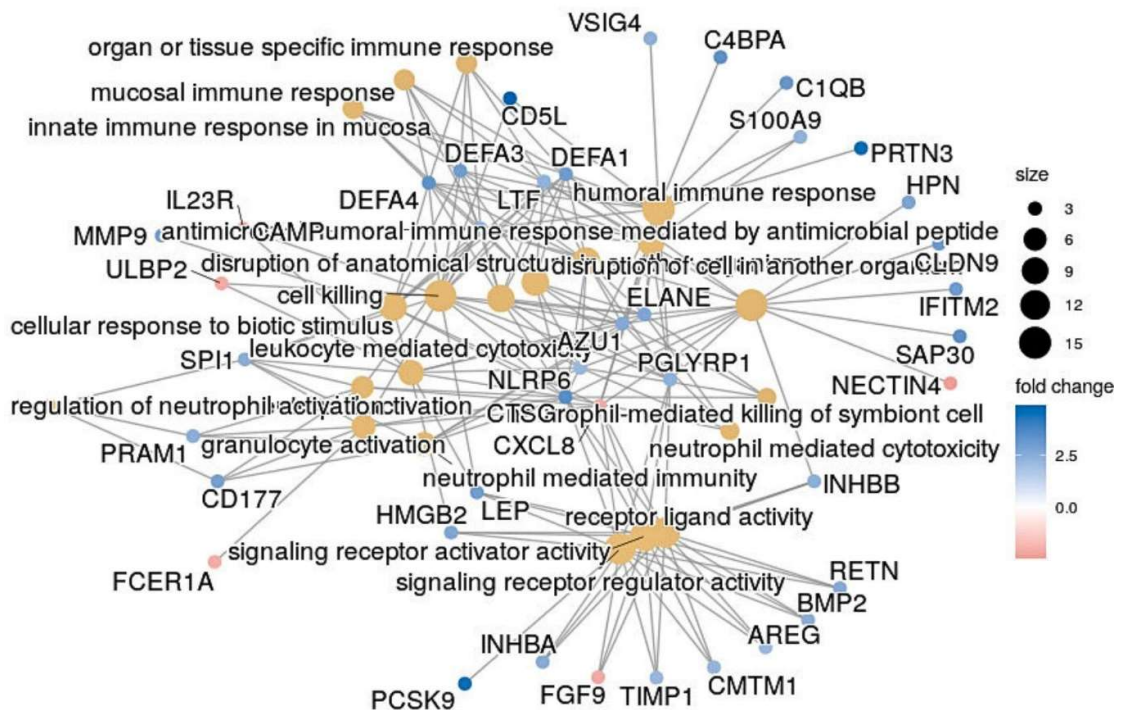
Hình 3.14. Mức độ biểu hiện gen của đối tượng nghiên cứu

(mẫu bệnh nhân dị ứng có mã SCPV, mẫu bệnh nhân dung nạp có mã SCCV)

**Nhận xét:* Kết quả giải trình tự RNA sau thu thập được đánh giá chất lượng, lắp ghép, đối chiếu dựa trên hệ gen tham chiếu GRCh38 (HG38 – Human Genome 38) trước khi phân tích tính toán sự khác biệt về mức độ phản ứng gen giữa 2 nhóm bệnh nhân theo quy trình phân tích các cụm gen biểu hiện GSEA (Gene Set Enrichment Analysis). Kết quả mức độ biểu hiện các gen trên 2 nhóm cho thấy rõ sự phân biệt giữa bệnh nhân dung nạp và nhóm bệnh nhân dị ứng. Trong nhóm bệnh nhân có phản ứng da nặng (các mẫu có mã SCPV), xuất hiện nhiều gen tăng mức độ biểu hiện Z-score 2 - 4 (màu đỏ và cam), ngược lại ở nhóm dung nạp, các gen không thay đổi hoặc giảm mức độ biểu hiện với Z-score từ 0 đến -2 (màu tím hoặc xanh). Điều này cho thấy sự biểu hiện gen là khác nhau ở các nhóm bệnh nhân nghiên cứu dựa

trên cơ sở những gen có sự khác biệt có ý nghĩa nhất thuộc 2 nhóm dựa trên chỉ số p-value.

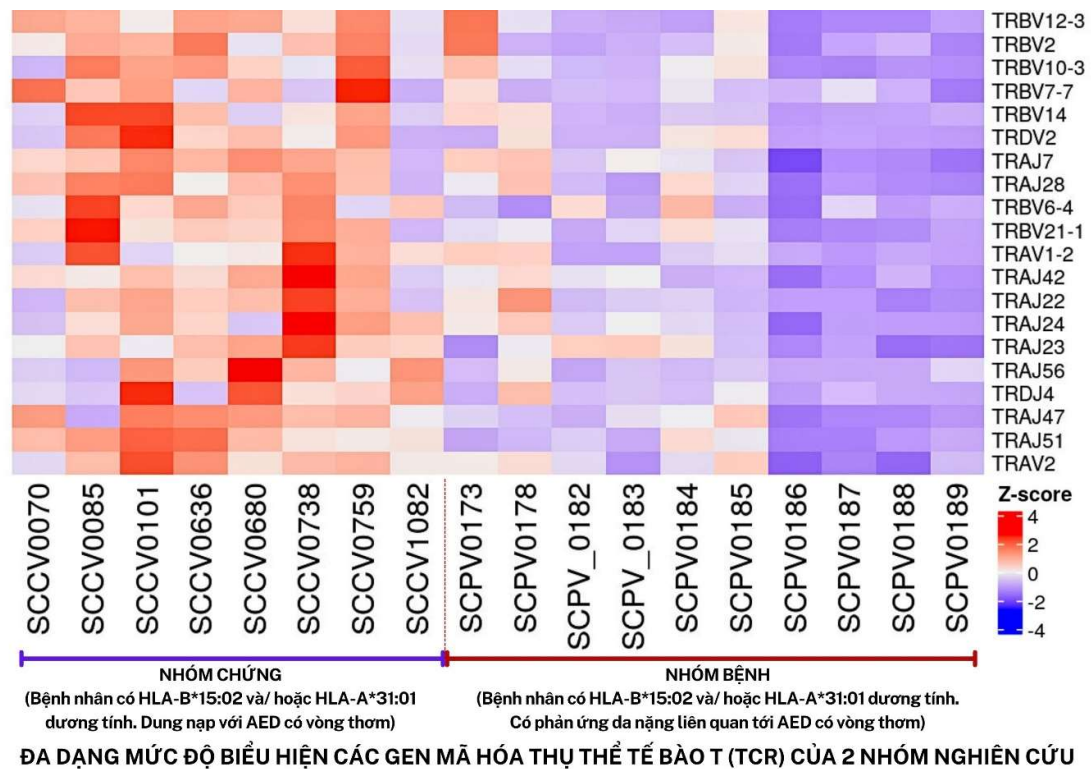
Chúng tôi tiếp tục tiến hành phân tích mối liên quan về cơ chế của các phản ứng da nặng giữa hai nhóm bằng cách chọn ra 21 con đường tín hiệu có sự khác biệt giữa hai nhóm và phân tích tương tác giữa các gen và cơ chế của các phản ứng miễn dịch. Phản ứng da nặng là phản ứng quá mẫn cảm qua trung gian tế bào lympho T.



Hình 3.15. Tương tác gen và các phản ứng miễn dịch

**Nhận xét:* Hình ảnh này đề cập đến tương tác giữa các gen và phản ứng miễn dịch, bao gồm: Phản ứng miễn dịch cụ thể với cơ quan hoặc mô cụ thể, phản ứng miễn dịch niêm mạc, phản ứng miễn dịch huyết tương, phản ứng miễn dịch tế bào, phản ứng miễn dịch liên quan đến di truyền và các hoạt động liên quan đến gen và nhiều cơ chế khác.

Kết quả phân tích các con đường tín hiệu có sự khác biệt rõ ràng giữa hai nhóm bệnh nhân nghiên cứu cho thấy một số gen liên quan đến các con đường tín hiệu trong phản ứng miễn dịch, bao gồm: IL23R: Liên quan đến phản ứng miễn dịch cụ thể với cơ quan hoặc mô cụ thể; DEFA3, DEFA1, DEFA4: Các gen liên quan đến phản ứng miễn dịch tại niêm mạc; LTF: Gen liên quan đến phản ứng miễn dịch tại huyết tương; ELANE, IFITM2: các gen liên quan đến phản ứng tế bào với kích thích từ vi sinh vật; CXCL8: Gen liên quan đến kích hoạt granulocyte và phản ứng tế bào của neutrophil; CD177: Gen liên quan đến phản ứng miễn dịch tế bào và kích hoạt neutrophil; HMGB2: Gen liên quan đến hoạt động của ligand receptor LEP; FCER1A: Gen liên quan đến hoạt động của receptor activator; RETN: Gen liên quan đến hoạt động của receptor regulator. Các gen tác động chủ yếu tới con đường tín hiệu liên quan tới phản ứng miễn dịch bao gồm các con đường tín hiệu liên quan đến hoạt hoá bổ thể, Interleukin, Interferon, Cytokine signaling và đặc biệt nhóm các gen tham gia vào quá trình điều hoà hoạt hoá tế bào T, quá trình tăng sinh tế bào T, quá trình điều hoà và hoạt hoá tế bào CD8+ alpha, beta T. Các gen nằm trong các con đường tín hiệu tế bào được thể hiện dựa trên data set KEGG – (tập hợp các cơ sở dữ liệu đề cập đến hệ gen, cơ chế bệnh sinh, bệnh và thuốc điều trị cũng như các chất hoá học tham gia vào các quá trình sinh học - <https://www.genome.jp/kegg/>). Phân tích dựa trên các tương tác về giữa các gen, protein về các yếu tố tương tác giữa các protein với nhau, đồng biểu hiện tại các tế bào, mô nhất định, vị trí biểu hiện, cũng như độ tương đồng về cấu trúc (protein domain sharing)...



Hình 3.16. Biểu hiện gen mã hóa thụ thể tế bào Lympho T

Nhận xét: Tái tổ hợp thụ thể tế bào lympho T (TCR-r) được mô tả trong một số nghiên cứu để đánh giá sự biến đổi mở rộng một số clone của TCR đặc hiệu cho một loại thuốc. Phân tích các gen mã hóa cho thụ thể tế bào lympho T (TCR) của nhóm bệnh và nhóm chứng ở bệnh nhân sử dụng thuốc chống động kinh có vòng thom cho thấy mức độ biểu hiện gen có sự khác nhau, đặc biệt ở các gen ở vùng biến đổi (Variable) và vùng kết nối (Joining) của các chuỗi alpha và beta. Ở nhóm chứng là nhóm có HLA-B*15:02 dương tính nhưng dung nạp với thuốc chống động kinh có vòng thom, có sự tăng biểu hiện của các gen mã hóa cho vùng kết nối của chuỗi Alpha (TRAJ) và các gen mã hóa cho vùng biến đổi của chuỗi Beta (TRBV).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng dị ứng thuốc chống động kinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 01/2015 – 12/2022.

Trong giai đoạn 8 năm từ 1/2015 đến 12/2022, chúng tôi ghi nhận có 74 bệnh nhân xuất hiện phản ứng da liên quan đến thuốc chống động kinh có vòng thơm tại Khoa Miễn dịch Dị ứng Khớp – Bệnh viện Nhi Trung ương, chúng tôi so sánh nhóm bệnh này với nhóm dung nạp gồm 159 bệnh nhân dung nạp với thuốc chống động kinh về các đặc điểm lâm sàng và mối liên quan với alen HLA-A*31:01 và HLA-B*15:02.

4.1.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh

4.1.1.1. Phân bố bệnh nhân theo thể bệnh

Quan sát các nghiên cứu khác trên thế giới, thể bệnh SJS-TEN thường chiếm phần lớn trong các nghiên cứu về phản ứng da nặng do thuốc, tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi (SJS-TEN chiếm 79,7%). Trên đối tượng trẻ em, năm 2019, Esmaeilzadeh và cộng sự ghi nhận 86,9% bệnh nhân SJS-TEN, 9,8% bệnh nhân DRESS và 3,3% bệnh nhân AGEP;[89] hay nghiên cứu của Dibek năm 2017 ghi nhận 60,3% bệnh nhân SJS-TEN, 27,6% bệnh nhân DRESS và 12,1% bệnh nhân AGEP.[7] Ở người trưởng thành, nghiên cứu của Yang và cộng sự năm 2011 trên các bệnh nhân SCARs do AED cho kết quả 74,7% bệnh nhân SJS-TEN và 25,3% bệnh nhân DRESS.[90] Gần đây vào năm 2019 tại Hàn Quốc, nghiên cứu của Park trên bệnh nhân SCARs do AED tại nước này cho thấy tỉ lệ bệnh nhân DRESS cao hơn với 55,3%, trong khi nhóm SJS-TEN chiếm 44,7%, tuy nhiên khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.[91]

Mặt khác, các nghiên cứu về phản ứng da nói chung do thuốc chống động kinh cho kết quả phản ứng da nhẹ chiếm tỷ lệ cao hơn: Sukasem và

cộng sự năm 2018 nghiên cứu trên 38 bệnh nhân trưởng thành tại Thái Lan có phản ứng da với carbamazepin cho kết quả 42% bệnh nhân SJS-TEN, 13% bệnh nhân DRESS và 45% bệnh nhân MPE;[63] nghiên cứu của Chong và cộng sự trên 22 bệnh nhân ghi nhận 22,7% SJS-TEN, 27,3% HSS và 50% MPE.[92] Trong khi đó, tại nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân có phản ứng da nặng chiếm phần lớn (87,5%). Sự khác biệt trong kết quả này do chúng tôi thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên đối tượng bệnh nhân nội trú tại Khoa Miễn dịch – Dị ứng – Khớp – Bệnh viện Nhi Trung ương, tập trung chủ yếu vào các bệnh nhân có phản ứng da nặng do thuốc chống động kinh. Cụ thể hơn, chỉ có các bệnh nhân có tổn thương da nặng và có chỉ định nhập viện có bệnh án để hồi cứu, bởi vậy, các bệnh nhân phản ứng da nhẹ, không có chỉ định nhập viện trong cùng thời gian nghiên cứu có thể không được ghi nhận, dẫn đến sự khác biệt trong kết quả.

4.1.1.2. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu theo thể bệnh

Phân bố theo giới

Các nghiên cứu về SCARs nói chung trên thế giới không có nhiều sự khác biệt về giới tính và khác nhau ở từng nghiên cứu. Năm 2019, nghiên cứu của Park và cộng sự trên 161 bệnh nhân SCARs do AEDs tại Hàn Quốc trên người trưởng thành cho thấy tỉ lệ bệnh nhân nam so với bệnh nhân nữ là tương đương nhau (49,1% và 50,9%),[87] tương tự với nghiên cứu của Dibek (50% và 50%)[7] trên các trẻ em mắc SCARs do nhiều nguyên nhân. Trong khi đó, một số nghiên cứu khác cho kết quả tỉ lệ nam có phần trội hơn nữ, như tại Thái Lan, nghiên cứu của Sukasem và cộng sự trên các bệnh nhân có phản ứng da (MPE và SCARs) do carbamazepin có số lượng bệnh nhân nam cao hơn hẳn so với bệnh nhân nữ (63,16% và 36,84%),[85] tuy nhiên, nghiên cứu này được thực hiện trên các đối tượng bệnh nhân trưởng thành; hay Esmaeilzadeh và cộng sự (55,7% và 44,3%);[89] trong đó có thể thấy

Esmailzadeh có đối tượng lấy mẫu khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi (trẻ em có phản ứng da nặng do carbamazepin - một loại thuốc chống động kinh - trong 5 năm) thì cho tỉ lệ nam:nữ tương tự như chúng tôi.

Trong từng thể bệnh, tỉ lệ nam:nữ có sự khác biệt nhỏ. Cụ thể, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ nam:nữ ở nhóm bệnh nhân SJS-TEN là 61,6% và 38,6%, nhóm DRESS và MPE đều là 33,3% và 66,7%. Có thể thấy bệnh nhân nam chiếm tỉ lệ cao ở nhóm SJS-TEN, ngược lại, bệnh nhân nữ chiếm tỉ lệ cao hơn trong nhóm DRESS và MPE. Kết quả này tương đồng với tỉ lệ nam:nữ ở một số nghiên cứu trên thế giới như nghiên cứu của Dibek và cộng sự với nhóm SJS-TEN là 51,4% và 48,6%, nhóm DRESS là 31,3% và 68,7%;[7] nghiên cứu của Hea Lin Oh và cộng sự với nhóm SJS-TEN là 72,5% và 27,5%, nhóm DRESS là 42,9% và 57,1%;[93]. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này có thể do dị ứng thuốc không liên quan đến hormon hay nhiễm sắc thể giới tính, đồng thời khả năng tiếp cận với các thuốc ở các bệnh nhân nam và nữ là như nhau.

Phân bố theo tuổi

Được thực hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương, đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là trẻ em, bởi vậy, độ tuổi trung vị của tất cả bệnh nhân trong nhóm bệnh của chúng tôi thấp: 7 (4-10) năm. Các nghiên cứu trên trẻ em khác trên thế giới có độ tuổi khác biệt đôi chút so với nghiên cứu của chúng tôi: nghiên cứu tại Thổ Nhĩ Kỳ năm 2017 có độ tuổi trung vị là 8,2 (5,25 – 13) năm, trong đó nhóm SJS-TEN là 9,13 (7,05 – 12,85) năm tuổi, nhóm DRESS là 8,2 (1,1 – 13,6) năm tuổi;[7] Esmailzadeh và cộng sự cũng có tuổi trung vị của tất cả đối tượng nghiên cứu là 6 (2 tháng – 17 năm),[89] Chong và cộng sự với độ tuổi trung vị của nhóm SJS-TEN là 13,4 (8,3 – 15,3) năm tuổi, nhóm HSS là 8,9 (2,5 – 12,6), nhóm MPE là 8,4 (0,4 – 15,8) năm tuổi.[92]

Các nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy phản ứng da nặng do thuốc có thể gặp ở mọi độ tuổi. Kết quả nghiên cứu về độ tuổi trung bình của chúng tôi có sự khác biệt với các nghiên cứu trên thế giới có thể do sự khác biệt nhỏ trong việc lựa chọn đối tượng nghiên cứu, nguyên nhân gây dị ứng thuốc cũng như khả năng tiếp cận với thuốc khác nhau ở các nước, khu vực khác nhau.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm bệnh

4.1.2.1. Thời gian xuất hiện phản ứng da sau khi dùng thuốc

Theo y văn, SJS và TEN xuất hiện trong vòng 4 tuần (4-28 ngày) sau khi bắt đầu dùng thuốc.[14] Trong khi đó, thời gian phơi nhiễm thuốc trong DRESS thường từ 2 đến 6 tuần, dài hơn so với các hội chứng khác trong SCARs.[39] Thời gian khởi phát bệnh sau dùng thuốc của MPE từ 7 đến 14 ngày sau dùng thuốc ở bệnh nhân chưa có mẫn cảm.

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả về thời gian khởi phát bệnh sau dùng thuốc chống động kinh tương đồng như trong y văn cũng như các nghiên cứu khác trên thế giới. Thời gian khởi phát bệnh sau dùng thuốc của các nghiên cứu khác tại Việt Nam cũng như trên thế giới cũng cho kết quả tương tự: tại Singapore, Chong và cộng sự báo cáo với nhóm SJS-TEN là 12 ngày, HSS là 16 ngày, MPE là 11 ngày;[92] Dibek và cộng sự ghi nhận nhóm SJS-TEN là 10 ngày, nhóm DRESS là 11 ngày,[7] Nguyễn Minh Hoàng ghi nhận ở bệnh nhân SJS-TEN là $15,71 \pm 7,13$ ngày.[94] Chúng ta có thể thấy rằng, thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên sau dùng thuốc trong phản ứng da do thuốc không có nhiều sự khác biệt ở trẻ em và người trưởng thành.

4.1.2.2. Tỷ lệ sử dụng các loại thuốc chống động kinh trong nhóm bệnh

Các loại thuốc phổ biến nhất gây ra SCARs được phát hiện là thuốc chống động kinh, kháng sinh, allopurinol và thuốc chống viêm không steroid (NSAID). Trong nghiên cứu của chúng tôi, các thuốc chống động kinh có liên

quan đến phản ứng da do thuốc được phát hiện gồm oxcarbamazepin, carbamazepin, lamotrigine, phenytoin, phenobarbital, valproic acid [7], [95].

Các nghiên cứu khác tại Việt Nam về SCARs thường trên nhiều loại thuốc khác nhau, hoặc chủ yếu trên carbamazepin, đồng thời, được thực hiện trên đối tượng người trưởng thành.[14], [94] Nghiên cứu của Trần Quang Tuyền năm 2022 về phản ứng da do thuốc chống động kinh cho kết quả khác với nghiên cứu của chúng tôi: mặc dù lamotrigine, phenytoin, oxcarbazepin và carbamazepin vẫn là các thuốc được ghi nhận có tỷ lệ phản ứng da liên quan đến thuốc cao, tuy nhiên thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất là lamotrigine.[66] Sự khác biệt này do trong nghiên cứu này, khi bệnh nhân mang HLA-B*15:02 được bác sĩ điều trị tránh sử dụng carbamazepin nên tỉ lệ phản ứng da do thuốc này có thể thấp hơn so với thực tế.

Nghiên cứu của Esmaeilzadeh và cộng sự cho thấy các thuốc chống động kinh gây SCARs trên trẻ em gồm: phenobarbital (21,3%), phenytoin (4,9%), carbamazepin (3,2%), carbamazepin kết hợp sodium valproate (1,6%), lamotrigine kết hợp topiramate (1,6%), phenobarbital kết hợp sodium valproate (1,6%) và phenytoin kết hợp sodium valproate (1,6%).[89] Nghiên cứu khác thực hiện tại Mỹ trên 1875 bệnh nhân của tác giả Hirsch thì cũng cho kết quả 3 thuốc phenytoin, lamotrigin, carbamazepin có tỉ lệ phản ứng da cao nhất (lần lượt là 11,9%, 8,9% và 8,3%), đồng thời cũng ghi nhận tỉ lệ phenobabital và oxcarbazepin (6,2% và 5%) gây phản ứng da cũng thấp hơn 3 thuốc trên nhưng khá cao so với những thuốc còn lại.[96] Nghiên cứu của Park và cộng sự năm 2019 tại Hàn Quốc báo cáo: trong 56 trường hợp SJS có 50% bệnh nhân do carbamazepin, sau đó là lamotrigine (21,4%), phenytoin (16,1%), valproic acid (12,5%) và levetiracetam (3,6%); tương tự, carbamazepin cũng là “thủ phạm” phổ biến nhất gây hội chứng chùng lấp SJS/TEN và TEN, tiếp đó là lamotrigine, valproic acid [91].

Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện 6 loại thuốc chống động kinh có liên quan đến phản ứng da do thuốc ở bệnh nhi tại Việt Nam cho kết quả có phần tương đồng với các tác giả trên thế giới với oxcarbazepin, carbamazepin, lamotrigin và phenytoin là các thuốc gây phản ứng da cao so với các thuốc còn lại, đồng thời, acid valproic chiếm tỉ lệ rất thấp, chỉ 2,7%. Theo các nghiên cứu trên thế giới, nguy cơ tương đối đối với các phản ứng bất lợi trên da khác nhau giữa các thuốc chống động kinh và có nghiên cứu ước tính nguy cơ tương đối của carbamazepin chiếm 11%, cao hơn so với nguy cơ của phenytoin, phenobarbital và axit valproic. Một nghiên cứu khác tại Hàn Quốc cho thấy sự tăng gần 10 lần các phản ứng bất lợi trên da nghiêm trọng ở các bệnh nhân dùng carbamazepin so với quần thể nghiên cứu. Oxcarbazepin có cấu trúc tương tự (keto-analogue) với carbamazepin, tuy nhiên, tỷ lệ phản ứng bất lợi trên da và phản ứng quá mẫn thấp hơn so với carbamazepin. Một nghiên cứu phát hiện rằng: trong 2436 bệnh nhân dùng oxcarbazepin thì có 3% bệnh nhân xuất hiện phản ứng bất lợi trên da, trong khi đó ở 277 bệnh nhân điều trị bằng carbamazepin thì có tới 7% số bệnh nhân này xuất hiện phản ứng trên da. Trong khi nghiên cứu của chúng tôi lại ghi nhận số bệnh nhân có phản ứng da do oxcarbazepin cao hơn so với carbamazepin. Kết quả này có thể do tại thời điểm chỉ định thuốc thì phần lớn các bệnh nhi chưa có đủ khả năng và điều kiện để thực hiện các xét nghiệm sàng lọc alen HLA, đồng thời các bác sĩ điều trị lo ngại về phản ứng da nặng do carbamazepin đã được ghi nhận trong y văn, bởi vậy có khả năng đã làm giảm tỉ lệ phản ứng da do carbamazepin so với thực tế [5], [93], [98].

Qua các nghiên cứu trình bày ở trên, chúng ta nhận thấy mặc dù tỉ lệ phản ứng da do thuốc chống động kinh ở các nghiên cứu khác nhau là khác nhau, nhưng các thuốc có cấu trúc vòng thơm có xu hướng gây phản ứng da

cao hơn hẳn các thuốc còn lại; ngược lại thuốc không có cấu trúc vòng thơm khá ít khi gây phản ứng da, tương tự các nghiên cứu khác trên thế giới.

4.1.2.3. Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng toàn thân

Sốt và đau họng là hai triệu chứng toàn thân chiếm tỉ lệ cao trong nghiên cứu của chúng tôi, đặc biệt, các triệu chứng này chỉ xuất hiện trong nhóm SJS/TEN và DRESS, không biểu hiện ở MPE với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với những mô tả về tiền triệu và triệu chứng toàn thân của SCARs đã được ghi nhận trong y văn. Triệu chứng sốt cũng được ghi nhận với tỉ lệ cao ở SCARs trong nhiều nghiên cứu như của tác giả Nguyễn Minh Hoàng, 66,7% bệnh nhân sốt trong nghiên cứu của Hea Lin Oh,[93] nghiên cứu của Park phát hiện sốt là biểu hiện thường gặp hơn ở bệnh nhân DRESS so với 2 nhóm SJS và SJS/TEN, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê (70,8% ở nhóm DRESS, 53,7% ở nhóm SJS và 68,8% ở nhóm SJS/TEN). Sốt đã được báo cáo là triệu chứng đầu tiên xuất hiện ở bệnh nhân SJS/TEN, trước cả khi có các triệu chứng da niêm mạc. Biểu hiện sốt, đau họng ở các bệnh nhân SCARs giống như hội chứng cúm. Đồng thời, các nghiên cứu đã thấy sự tái hoạt của một số loại virus (HHV-6, CMV, EBV...) trong SCARs, đặc biệt, virus HHV-6 còn được đưa vào tiêu chuẩn chẩn đoán DRESS [42], [91], [94], [99].

Triệu chứng da và niêm mạc

Bệnh lý trong SJS/TEN xảy ra ở lớp thượng bì nơi thuốc hoặc chất chuyển hóa có liên quan tương tác với protein kháng nguyên bạch cầu người (HLA) trên tế bào sừng (đóng vai trò là tế bào trình diện kháng nguyên trong da) kích hoạt tế bào T CD8+ trong lớp biểu bì. Các tế bào T CD8+ được kích hoạt bởi kháng nguyên tạo ra các peptide gây phân bào như granulysin dẫn

đến chết tế bào sừng mà không cần tiếp xúc với tế bào. Phát ban đau rát kèm với mụn nước hoặc bong nước ở các bệnh nhân mắc SJS/TEN là triệu chứng thường gặp. Mô bệnh học tương ứng cho thấy hoại tử thượng bì với sự phân tách của biểu bì, tế bào sừng apoptotic và bong nước thượng bì nông [47].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổn thương da dạng bong nước, loét trợt da, dấu Nikolsy và ban bia bản chiếm tỉ lệ cao ở bệnh nhân SJS/TEN. Tổn thương da hay gặp nhất ở bệnh nhân SJS/TEN là tổn thương ban bia bản và bong nước (lần lượt là 61,0% và 55,9%). Bệnh nhân SJS xuất hiện các bong nước nhỏ trên nền dát đỏ, trong khi bệnh nhân TEN các bong nước lớn hơn kèm dấu hiệu Nikolsky dương tính. Các nghiên cứu khác cũng ghi nhận tỉ lệ triệu chứng bong nước tương tự như nghiên cứu của chúng tôi: Dibek 54,5%; Hea Lin Oh 55,6%, Park 62,5% [7], [91], [93].

Tổn thương niêm mạc hốc tự nhiên là biểu hiện điển hình của SJS-TEN. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá tổn thương niêm mạc các hốc tự nhiên bao gồm: tổn thương niêm mạc miệng, họng, mắt, tai, mũi, hậu môn và sinh dục và chúng tôi ghi nhận 100% bệnh nhân có biểu hiện này. Hình ảnh nổi bật trong tổn thương niêm mạc miệng của bệnh nhân SJS-TEN là viêm loét niêm mạc môi, đóng vảy tiết dày màu đỏ sẫm, gồm vảy da, huyết thanh và hồng cầu. Những bệnh nhân TEN, tổn thương niêm mạc miệng kèm theo loét họng, loét toàn bộ bề mặt niêm mạc lưỡi gây ra cảm giác đau buốt khi đưa thức ăn vào miệng. Ở những bệnh nhân này, việc dinh dưỡng không thể thực hiện qua đường miệng mà chủ yếu bằng việc truyền dịch. Phần lớn các bệnh nhân TEN có tổn thương hầu hết các hốc tự nhiên, trong đó miệng và mắt là những vị trí bị tổn thương nặng nhất. Tổn thương niêm mạc miệng có tỉ lệ cao nhất, tiếp theo đó là niêm mạc mắt, sinh dục, hậu môn. Tổn thương mũi và tai hiếm gặp hơn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự một số tác giả trong và ngoài nước. Nguyễn Minh Hoàng ghi nhận 97,6%

bệnh nhân có loét miệng họng, 74,4% tổn thương mắt, loét sinh dục 64,3%, loét hậu môn 60,7%, loét niêm mạc mũi và ống tai lần lượt là 21,4% và 7,1%. Dibek báo cáo 68,6% bệnh nhân loét miệng và tổn thương mắt, 22,9% tổn thương cả miệng, mắt và sinh dục, 8,6% tổn thương miệng và sinh dục. Bên cạnh tổn thương miệng họng ảnh hưởng đến khả năng dinh dưỡng của bệnh nhân, tổn thương mắt chiếm tỉ lệ cao cũng cần được quan tâm và có chỉ định điều trị, can thiệp sớm để hạn chế ảnh hưởng đến thị lực của bệnh nhân, đặc biệt là trẻ em [7], [94].

Biểu hiện lâm sàng của DRESS xuất hiện sau khoảng 2 đến 6 tuần sau khi tiếp xúc với thuốc,[39] với triệu chứng thường là sốt cao hơn 38°C kèm theo phát ban từ tuần thứ 2. Phù mắt thường được quan sát ở đa số các trường hợp, tuy nhiên do hạn chế của nghiên cứu hồi cứu, chúng tôi không ghi nhận được thông tin này. Bên cạnh tổn thương da, tổn thương niêm mạc cũng đã được báo cáo trong các nghiên cứu.[100] Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tổn thương da xuất hiện ở bệnh nhân DRESS gồm ban dát sẩn (50%), có 1 bệnh nhân có tổn thương da bong nước (16,7%) và dấu hiệu Nikolsky cũng được xác nhận ở bệnh nhân này. 33,3% bệnh nhân DRESS có tổn thương loét niêm mạc miệng. Nghiên cứu của Dibek cũng ghi nhận ban dát sẩn xuất hiện ở 100% bệnh nhân và 12,5% tổn thương niêm mạc [7].

MPE là dạng phản ứng thuốc dị ứng thuốc động kinh hay gặp nhất,[20] là phản ứng da nhẹ và nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận các bệnh nhân này có tổn thương da, chủ yếu là ban dát sẩn và ban dạng bia bắn và không có tổn thương niêm mạc kèm theo. Trên thực tế, MPE có thể là biểu hiện ban đầu của các phản ứng da nặng do thuốc [29].

4.1.2.4. Đặc điểm cận lâm sàng

Tổn thương đa cơ quan thể hiện trên xét nghiệm cận lâm sàng là đặc trưng của tổn thương da nặng do thuốc.

SJS-TEN

Hiện nay, không có xét nghiệm riêng biệt nào được sử dụng để chẩn đoán xác định SJS-TEN.[100] Bệnh nhân bệnh nặng thường có biểu hiện nhịp tim nhanh và sốt, điều này có thể khiến việc khó khăn trong chẩn đoán nếu bệnh nhân đang có nhiễm trùng da hoặc nhiễm trùng ngoại vi kéo dài. Sốt, thay đổi số lượng bạch cầu và nhiều rối loạn chuyển hóa đã được ghi nhận.

Thiếu máu trong hội chứng SJS và TEN là do quá trình nhiễm độc gây ra hiện tượng vỡ hồng cầu, thoát huyết tương qua các tổn thương bong nước trên da làm máu bị cô đặc. Quá trình này thực chất là việc làm rút ngắn đời sống của hồng cầu. Mặt khác, bệnh nhân SJS/TEN có nguy cơ bị nhiễm trùng cao là nguyên nhân làm tình trạng thiếu máu nặng hơn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giảm hồng cầu gặp ở 5,1% bệnh nhân và 8,5% bệnh nhân có hemoglobin dưới ngưỡng. Kết quả nghiên cứu của Phạm Thị Hoàng Bích Dịu với tỉ lệ thiếu máu là 10%, tuy nhiên nghiên cứu của Dibek cho tỉ lệ thiếu máu thấp hơn là 2,9%, trong khi đó, nghiên cứu của Esmaeilzadeh cho tỉ lệ cao hơn là 22,6%. Sự khác biệt này có thể do thời điểm chúng tôi đánh giá bệnh nhân là trong vòng 24h sau khi nhập viện. Vào thời điểm các bệnh nhân nghiên cứu nhập viện, tình trạng nhiễm độc chưa phải là đỉnh điểm nên tình trạng thiếu máu có thể chưa được bộc lộ rõ [7], [89], [101].

Phản ứng tăng bạch cầu thường xuất hiện cùng triệu chứng sốt của bệnh nhân. Đây là các phản ứng tự bảo vệ của cơ thể trước các phản ứng nhiễm trùng nhiễm, nhiễm độc. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 30,5% bệnh nhân SJS-TEN tăng bạch cầu và 17,0% bệnh nhân giảm bạch cầu, tương đồng với nghiên cứu của Dibek với 34,3% tăng bạch cầu và 11,4% giảm bạch cầu [7].

Giảm tiểu cầu có thể gặp ở bệnh nhân SJS-TEN. Nghiên cứu của Oh và cộng sự ghi nhận 22,5% bệnh nhân giảm tiểu cầu,[93] trong khi đó các nghiên

cứu khác có tỉ lệ thấp hơn, như của Nguyễn Minh Hoàng là 7,1%,[94] Phạm Thị Hoàng Bích Dịu là 10%,[101] Esmaeilzadeh là 3,8%,[89] và nghiên cứu của chúng tôi là 15,3% bệnh nhân.

Cùng với triệu chứng sốt chiếm tỉ lệ cao (81,4%), xét nghiệm CRP tăng được ghi nhận ở 76,3% bệnh nhân. Protein phản ứng C (CRP) là một protein phản ứng pha cấp được gan tiết ra để đáp ứng với nhiều loại cytokines viêm khác nhau.[102] Nồng độ CRP tăng nhanh để đánh ứng với tình trạng chấn thương, viêm, nhiễm trùng... Bởi vậy, đánh giá CRP được sử dụng rộng rãi trong theo dõi tình trạng viêm. Trong SCARs nói chung và SJS-TEN nói riêng, sự tổn thương của các tế bào sừng, tổn thương cơ quan dẫn đến tăng protein phản ứng C. Đồng thời, tổn thương da, niêm mạc – hàng rào vật lý đầu tiên của hệ miễn dịch – làm tăng nguy cơ nhiễm trùng và tăng CRP ở bệnh nhân SJS-TEN. CRP tăng cao đã được quan sát trong nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước, tương tự như nghiên cứu của chúng tôi: Hye-In Kim và cộng sự báo cáo 70,7% bệnh nhân SJS-TEN tăng CRP,[103] Dibek là 62,9%,[7] Nguyễn Minh Hoàng là 87%.[94]

Không có bệnh nhân SJS-TEN nào có tổn thương thận trong nghiên cứu của chúng tôi. Tổn thương gan được thể hiện bởi AST và ALT phát hiện ở 55,9% bệnh nhân có AST tăng cao và 32,2% có ALT tăng cao. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Hye-In Kim (51,2%), tuy nhiên cao hơn so với các nghiên cứu ở trẻ em khác như 9,4% của Esmaeilzadeh[89] và 34,3% của Dibek [7].

DRESS

Cơ chế bệnh sinh phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS). Bệnh lý DRESS xảy ra ở lớp trung bì nơi cả tế bào T CD4+ và CD8+ có thể đóng vai trò trung gian gây bệnh. DRESS thường liên quan đến phù mắt. Ngoài sốt và phát ban toàn thân, bệnh nhân còn biểu

hiện các bất thường về huyết học, bệnh hạch bạch huyết và tổn thương cơ quan nội tạng.[47]

Tổn thương cơ quan được thể hiện rõ rệt hơn trong nhóm bệnh nhân DRESS. Nhiều cơ quan có thể bị ảnh hưởng, bao gồm gan, thận, huyết học, tim mạch, phổi, não, tuyến giáp và tụy. Tổn thương tạng thường được sử dụng để xác định mức độ nghiêm trọng của bệnh. Gan là cơ quan chịu ảnh hưởng thường xuyên nhất trong DRESS (60 – 80%), và tổn thương thận xuất hiện ở 10 – 30% các trường hợp bệnh.[104] Tổn thương gan ở bệnh nhân DRESS chiếm tỉ lệ cao trong nghiên cứu của chúng tôi, với 83,3% bệnh nhân có AST tăng cao và 66,7% có ALT tăng cao, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với các thể bệnh còn lại. Không có bệnh nhân nào có tổn thương thận. Nghiên cứu của Esmailzadeh cho kết quả tương đồng với 0% bệnh nhân tổn thương thận và 83,3% có tổn thương gan;[89] hay nghiên cứu của Dibek với 87,5% tổn thương gan và 12,5% tổn thương thận [7].

Một số tổn thương huyết học ở bệnh nhân DRESS cũng đã được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả nghiên cứu cho thấy 66,7% bệnh nhân tăng số lượng bạch cầu; 66,7% bệnh nhân có số lượng bạch cầu ưa acid tăng và tăng bạch cầu lympho bất thường cũng được phát hiện ở 83,3% bệnh nhân (khác biệt có ý nghĩa với $p=0,014$). Các nghiên cứu khác cho các kết quả khác biệt. Nghiên cứu của Oh: 42,9% bệnh nhân tăng bạch cầu, 28,6% giảm bạch cầu, 42,9% tăng bạch cầu ưa acid;[93] nghiên cứu của Esmailzadeh: 66,6% tăng số lượng bạch cầu, 100% tăng bạch cầu ưa acid.[89] Một quan niệm sai lầm phổ biến là cần phải có bạch cầu ái toan tăng để chẩn đoán DRESS. Mặc dù tăng bạch cầu ái toan đã được báo cáo trong y văn, các nghiên cứu đã ước tính sự xuất hiện của nó ở nhiều nhất là 60% đến 70% các trường hợp DRESS.[105] Các bất thường về huyết học khác có thể xuất hiện thay vì tăng bạch cầu ái toan là tăng bạch cầu, tăng tế bào lympho

hoặc giảm bạch cầu lympho; sự hiện diện của các tế bào lympho không điển hình; hoặc giảm tiểu cầu.[105], [106]

MPE

Phát ban dát sần (MPE) có thể do nhiều nguyên nhân, thường gặp nhất là do virus hoặc do thuốc. MPE liên quan đến virus thường kéo dài và có triệu chứng toàn thân và tổn thương cơ quan thể hiện trên cận lâm sàng.[107] Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên các bệnh nhân MPE có liên quan đến thuốc chống động kinh và tất cả bệnh nhân chỉ có tổn thương da, không có tổn thương cơ quan đặc hiệu được ghi nhận: 1 bệnh nhân có ALT > 40 (ALT = 43), tăng men gan rất nhẹ và không đủ mức độ để đánh giá tổn thương gan; CRP tăng ở 33,3% bệnh nhân, tuy nhiên không kèm theo sốt và các triệu chứng tổn thương cơ quan khác.

4.1.2.5. Điều trị

Đến nay vẫn chưa có một biện pháp điều trị đơn lẻ nào được coi là tiêu chuẩn vàng trong điều trị SCARs, điều trị SCARs ở trẻ em chủ yếu dựa trên chăm sóc hỗ trợ - tức là ngừng thuốc thủ phạm, theo dõi chặt chẽ và chăm sóc hỗ trợ - nhằm mục đích giảm thiểu các di chứng lâu dài. Tổn thương da, niêm mạc và hốc tự nhiên được chăm sóc bằng các loại thuốc bôi, thoa tại chỗ (corticosteroid tại chỗ, thuốc kháng sinh tại chỗ hoặc chất sát khuẩn tại chỗ...). Các phương pháp điều trị miễn dịch khác như corticosteroid toàn thân, IVIG và cyclosporine thường được sử dụng trong các trường hợp dai dẳng.[100]

Chúng tôi ghi nhận 100% bệnh nhân được sử dụng thuốc kháng histamine ở tất cả các thể bệnh, để điều trị triệu chứng ngứa cho các bệnh nhân. Tuy nhiên, tại các nghiên cứu khác trên thế giới thì tỉ lệ thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi: Oh: 17,0%;[93] Esmaeilzadeh: 18,1%,[89] Park 5,6%.[91] Sự khác biệt này có thể do tại Việt Nam, thuốc kháng

histamine rất dễ tiếp cận, giá rẻ, an toàn và hiệu quả giảm ngứa nên được kê rất phổ biến. Các thuốc sử dụng tại chỗ (tra mắt, bôi miệng, bôi da) được chỉ định nhiều cho bệnh nhân SCARs, đặc biệt là SJS-TEN do tổn thương đặc trưng của nhóm bệnh nhân này.

Về các liệu pháp điều trị toàn thân trong nghiên cứu của chúng tôi, điều trị bằng corticosteroid toàn thân được áp dụng phổ biến nhất, tiếp đến là IVIG. Tỷ lệ sử dụng corticosteroid trong 3 nhóm bệnh nhân SJS-TEN, DRESS, MPE lần lượt là 88,1%, 100% và 22,0%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99%. Tỷ lệ này có sự khác biệt trong các nghiên cứu: nghiên cứu của Esmailzadeh là 11,3% với SJS-TEN, 25% với DRESS; [89] nghiên cứu của Dibek là 34,3% với SJS-TEN và 56,3% với DRESS. [7] Đặc điểm chung giữa nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu trên là tỷ lệ sử dụng corticosteroid ở nhóm DRESS cao hơn so với nhóm SJS-TEN. Đối với SJS-TEN, corticosteroid không nhất quán chứng minh được lợi thế sống sót so với các lựa chọn khác trong các nghiên cứu khác nhau và có thể gây ra nguy cơ nhiễm trùng (bao gồm nhiễm nấm Candida) và các biến chứng không quan sát được nếu chỉ chăm sóc hỗ trợ. [108] Trong hội chứng DRESS, mặc dù không có sự đồng thuận giữa các nghiên cứu, nhưng chiến lược điều trị chính là ngừng ngay lập tức loại thuốc nghi ngờ và điều trị bằng corticosteroid toàn thân. [109] Nói chung, tại Việt Nam, tỉ lệ sử dụng corticosteroid cho điều trị SCARs cao hơn so với các nước trên thế giới, do khả năng tiếp cận cũng như chi phí thấp của loại thuốc này và kinh nghiệm của bác sĩ điều trị (hay sự “quen dùng” loại thuốc này). IVIG được chỉ định trong 16,9%, 16,7% và 0% lần lượt trong các nhóm SJS-TEN, DRESS và MPE và phần lớn đều được kết hợp với corticosteroid trong nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Park cho thấy phối hợp điều trị IVIG với corticosteroid được chỉ định nhiều ở bệnh nhân TEN và SJS/TEN (33,3%) hơn ở bệnh nhân SJS (17,9%) và DRESS

(5,0%).[91] Mặc dù có nhiều dữ liệu gần đây cho thấy kết quả thuận lợi từ cyclosporine đối với sự tiến triển của SCAR [110] và tỷ lệ tử vong,[111], [112] cyclosporine chỉ được sử dụng trong 1 trường hợp bệnh nhân DRESS, song song với thực tế là không có trường hợp SJS-TEN nào áp dụng điều trị bằng cyclosporine trong nghiên cứu nhi khoa lớn.[7] Các nghiên cứu tiếp theo là cần thiết trong việc đánh giá hiệu quả của các liệu pháp điều trị, đặc biệt là đối tượng trẻ em.

4.1.2.6. Thời gian điều trị nội trú

Thời gian điều trị nội trú phản ánh mức độ nặng của bệnh lý. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian điều trị nội trú trung bình của bệnh nhân SJS-TEN và DRESS cao hơn hẳn so với bệnh nhân MPE. Nghiên cứu của Park cho thấy TEN và SJS/TEN có thời gian nằm viện trung bình dài nhất là $31,7 \pm 27,1$ ngày, DRESS là $20,2 \pm 22,4$ ngày và SJS là $17,0 \pm 12,1$ ngày.[91] Với tổn thương thương da, niêm mạc nghiêm trọng kèm với triệu chứng cơ quan thể hiện trên cận lâm sàng, SCARs đòi hỏi nhiều thời gian và chi phí chăm sóc y tế cho bệnh nhân, do đó, thời gian điều trị nội trú kéo dài hơn là điều tất yếu. An toàn và hiệu quả khi sử dụng thuốc là ưu tiên được đặt lên hàng đầu trong điều trị bệnh. Bởi vậy, nhiều nghiên cứu đã được thực hiện để tìm ra các đặc điểm của SCARs do AED, và từ đó tìm ra các yếu tố nguy cơ khiến người bệnh này dễ mắc SCARs do AED hơn so với người bệnh khác. Đồng thời, đánh giá hiệu quả các liệu pháp điều trị SCARs cũng cần được đặt ra với hy vọng ngăn ngừa biến chứng, rút ngắn thời gian điều trị và giảm tỉ lệ tử vong do bệnh. Alen HLA là một trong số những yếu tố nguy cơ đã được nghiên cứu với mục đích dự báo khả năng xuất hiện SCARs. Mối liên quan giữa HLA và phản ứng da liên quan đến thuốc chống động kinh sẽ được phân tích kỹ hơn ở phần sau.

4.1.3. Mối liên quan giữa HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 với phản ứng da liên quan đến thuốc chống động kinh

Như đã đề cập trước đây, các phản ứng có hại của thuốc trên da là tác dụng phụ của các loại thuốc được cho là có đặc tính riêng và không thể đoán trước. Một trong những nguyên nhân chính là do các biến thể di truyền cá nhân trong quá trình chuyển hóa thuốc. Do đó, gần đây, một số nghiên cứu về phản ứng có hại của thuốc bao gồm cả SCARs tập trung vào mối quan hệ của các biểu hiện tác dụng phụ của thuốc này với một số alen kháng nguyên bạch cầu người (HLA), đặc biệt là HLA-A và HLA-B. Nhiều alen HLA liên quan đến với SCARs do carbamazepin nói riêng và thuốc chống động kinh có vòng thơm nói chung đã được xác định, và các liên kết mạnh nhất đã được báo cáo đối với HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01.[13] Chính vì lí do đó, nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn sàng lọc 2 alen này. Chúng tôi thực hiện so sánh giữa nhóm bệnh (gồm 74 bệnh nhân có phản ứng da liên quan đến thuốc chống động kinh) và nhóm dung nạp (gồm 159 bệnh nhân dung nạp với thuốc chống động kinh trong tối thiểu 3 tháng).

4.1.3.1. Sự phân bố của HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 trong nhóm bệnh

HLA-B*15:02

Mỗi dân tộc, mỗi vùng địa lý khác nhau thì có tỉ lệ mang alen HLA-B*15:02 khác nhau. Nói chung, alen này có tỉ lệ cao ở các nước châu Á (trừ Nhật Bản), và tỉ lệ thấp ở các nước châu Âu. Tỉ lệ mang alen HLA-B*15:02 ở các nước Đông Nam Á khoảng 8.6%.[113] Tại Việt Nam, dân tộc Kinh chiếm đến 87% dân số cả nước. Nghiên cứu quần thể học ở Việt Nam phát hiện alen HLA-B*15:02 chiếm ưu thế trong nhóm HLA-B, tỷ lệ tới 13.5% ở người dân tộc Kinh.[114] HLA-B*15:02 chiếm tỉ lệ cao ở những bệnh nhân có phản ứng da với thuốc chống động kinh, đặc biệt là SCARs do

carbamazepin, một số nghiên cứu báo cáo tỉ lệ này lên đến 75-100% bệnh nhân.[9], [14], [62], [114].

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên đối tượng trẻ em cũng cho thấy một tỉ lệ lớn các bệnh nhân có cADRs do thuốc chống động kinh mang alen này (61,8%), trong đó tỉ lệ mang alen này của nhóm SJS-TEN, DRESS, MPE lần lượt là 42,9%, 25,0% và 33,3%. Tuy nhiên, chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ xuất hiện alen HLA-B*15:02 giữa các thể bệnh trong nhóm bệnh (với $p = 0,779 > 0,05$). Các nghiên cứu khác trên trẻ em cho các kết quả khác. Tác giả Chong và cộng sự báo cáo tỉ lệ mang alen này cho tất cả bệnh nhân có cADRs do CBZ (SJS/TEN, HSS và phản ứng da nhẹ do thuốc) là 27,3%.[92] Nghiên cứu này được thực hiện tại Singapore – một quốc gia Châu Á đa dân tộc, bao gồm phần lớn là người Trung Quốc (74%), Malay (13%) và Ấn Độ (9%). Và kết quả nghiên cứu này cho thấy mối liên hệ chặt chẽ giữa HLA-B*15:02 và SCARs do carbamazepin ở trẻ em Trung Quốc và Malay, phù hợp với các nghiên cứu dành cho người lớn đã công bố: 5/5 (100%) bệnh nhân SJS/TEN do CBZ mang HLA-B*15:02, 1/11 bệnh nhân phản ứng da nhẹ do CBZ mang alen này và 0/6 bệnh nhân HSS do CBZ mang alen này. Khác biệt về kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi có thể do chúng tôi lựa chọn bệnh nhân có tổn thương da do nhiều loại thuốc chống động kinh (mà CBZ không phải thuốc chiếm ưu thế), số lượng cỡ mẫu nhỏ, đồng thời, các tổn thương da này bao gồm cả phản ứng da nặng (chiếm phần lớn) và phản ứng da không nặng do AEDs. Đặc trưng của từng nhóm bệnh nhân và mối liên quan với alen HLA-B*15:02 sẽ được phân tích rõ hơn trong phần sau.

HLA-A*31:01

Tỉ lệ người mang alen HLA-A*31:01 cũng khác nhau ở các vùng lãnh thổ và dân tộc. Người da trắng và Nhật Bản có tỉ lệ mang alen này cao, lần

lượt là 5,29% và 8,4%.[115], [116] Tỷ lệ mang alen này ở người Trung Quốc thấp hơn, 4,78%. Các nghiên cứu trên người Việt Nam cho thấy tỷ lệ mang alen này dao động từ 2,72-4,2%.[64], [115], [117] Khi thực hiện nghiên cứu trên các bệnh nhân cADR do carbamazepin tại Nhật Bản, tỷ lệ bệnh nhân mang alen này rất cao, chiếm đến 60,7%.[10] Nghiên cứu của Nguyễn Đoàn Thủy thực hiện tại Việt Nam trên các bệnh nhân dị ứng carbamazepin cho tỷ lệ mang alen HLA-A*31:01 là 7,7%, đồng thời nghiên cứu này cũng không tìm thấy mối tương quan giữa HLA-A*31:01 và dị ứng carbamazepin.[67] Mặc dù trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ HLA-A*31:01 trong nhóm bệnh khá cao so với các nghiên cứu trước đây, chiếm đến 25%, với SJS-TEN, DRESS, MPE lần lượt là 26,7%, 0% và 25%, chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ xuất hiện HLA-A*31:01 giữa các thể bệnh trong nhóm bệnh (với p lần lượt là 0,779 và 1,000 > 0,05). Chính vì thế, chúng tôi so sánh nhóm bệnh với nhóm dung nạp để tìm thêm các mối tương quan.

4.1.3.2. Sự phân bố của HLA giữa nhóm bệnh và nhóm dung nạp theo loại thuốc chống động kinh

Carbamazepin

Phản ứng quá mẫn qua trung gian tế bào T với carbamazepin có thể biểu hiện từ nhẹ như MPE đến nghiêm trọng như DRESS, SJS-TEN.[19] Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối liên quan giữa HLA-B*15:02 và phản ứng da do carbamazepin: có 75% bệnh nhân có CADRs với carbamazepin mang alen HLA-B*15:02, trong khi chỉ 22,7% bệnh nhân dung nạp mang alen này (OR=10,2; 95%CI: 1,19-122,14; p=0,028). Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu trên thế giới. HLA-B*15:02 có mối liên quan mạnh mẽ với SCARs do carbamazepin ở dân tộc Hán – Trung Quốc được phát hiện lần đầu tại Đài Loan bởi tác giả Chung và cộng sự.[62] Tất cả 44 bệnh nhân (100%) trong nghiên cứu này mang HLA-B*15:02, trong khi đó

chỉ có 3% nhóm chứng dung nạp carbamazepin (OR=2504; 95%CI:126-49522; $p=3,13 \times 10^{-27}$) và 8,6% nhóm chứng bình thường mang alen này (OR=895; 95%CI 50-15689, $p=1,38 \times 10^{-21}$).[62] Hai năm sau, các tác giả trên tiếp tục nghiên cứu thêm 16 bệnh nhân người Hán được chẩn đoán SJS/TEN do carbamazepin.[118] Hầu hết bệnh nhân có HLA-B*15:02 (trừ một người). Thật thú vị, đây là một mối liên quan đặc biệt với SJS và TEN, vì nó không được quan sát thấy trong hội chứng quá mẫn do carbamazepin và các loại tác dụng không mong muốn trên da khác do carbamazepin. Mối liên quan này cũng được báo cáo trên các bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin tại Hong Kong,[9] Thái Lan,[119] Trung Quốc,[120], [121], [122] và Malaysia.[114] Mối liên quan này cũng được quan sát trên đối tượng bệnh nhi gốc Á (OR=38,6; 95%CI: 2,68-2239,5, $p=0,002$).[71] Tại Việt Nam, nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Đĩnh từ năm 2011 đến 2013 cũng phát hiện 34/38 bệnh nhân (89,5%) SCARs do CBZ mang alen HLA-B*15:02, tuy nhiên không tìm thấy mối liên quan của alen này với DRESS.[14] Các nghiên cứu trên cho thấy mối liên quan mạnh mẽ của HLA-B*15:02 với SJS-TEN do CBZ ở người gốc Á.

Mối liên quan của HLA-A*31:01 và phản ứng da do carbamazepin đã được mô tả trong một số nghiên cứu tại Đài Loan,[118] Nhật Bản,[10] châu Âu,[11] và Trung Quốc.[122] Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi không cho thấy mối liên quan của CARs do carbamazepin với alen này. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Đoàn Thủy tại Việt Nam.[67] Cần có thêm những nghiên cứu tại Việt Nam với cỡ mẫu lớn hơn để xác nhận mối liên quan này. Sự khác biệt về dân tộc và chủng tộc có vai trò quan trọng trong định hướng xét nghiệm di truyền sàng lọc trước khi quyết định sử dụng thuốc chống động kinh.

Oxcarbazepin

Oxcarbazepine có cấu trúc tương tự (10-keto analogue) với carbamazepin với cấu hình dược động học được thay đổi để giảm sự hình thành các chất chuyển hóa phản ứng trong khi vẫn duy trì hoạt tính chống co giật tương tự như CBZ.[123] Trong nghiên cứu của chúng tôi, oxcarbazepin là thuốc được chỉ định nhiều nhất ở bệnh nhân động kinh. Kết quả cho thấy có 68,8% bệnh nhân có CADRs với oxcarbazepin mang alen HLA-B*15:02, trong khi chỉ 14,8% bệnh nhân dung nạp mang alen này (OR=12,68; KTC 95%: 3,44-51,22; $p < 0,001$). Đồng thời, nghiên cứu cũng phát hiện 33% bệnh nhân CADRs với oxcarbazepin mang alen HLA-A*31:01 so với 2,6% nhóm dung nạp mang alen này (OR=18,67; KTC 95%: 2,54-142,63; $p = 0,001$). Một số nghiên cứu trên thế giới cho kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi. Trong một nghiên cứu ở Đài Loan, cả ba bệnh nhân mắc SJS do OXC đều dương tính với HLA-B*15:02 và sự khác biệt về tần số mang alen là đáng kể khi so với dân số nói chung (OR = 8,7; KTC 95%: 3,8-1714,4, $p = 8,4 \times 10^{-4}$).[124] Mối liên quan này được nhân rộng trong một nghiên cứu bệnh chứng trên 50 đối tượng mắc bệnh CADR do OXC gây ra ở Đài Loan và Thái Lan giữa năm 2006 và 2014.[73] alen HLAB*15:02 có liên quan đáng kể đến SJS do OXC gây ra (OR = 27,90; KTC 95%: 7,84-99,23) ở các bệnh nhân Trung Quốc.[73] Kết quả tương tự cũng được quan sát thấy ở các bệnh nhân Thái Lan mắc SJS do OXC gây ra (OR = 49,00; KTC 95%: 2,39-1006,00). [73] Trong một nghiên cứu khác, chín bệnh nhân người Hán mắc MPE do OXC gây ra được so sánh với chín đối tượng dung nạp OXC và 72 đối tượng khỏe mạnh. HLA-B*15:02 có liên quan đáng kể với MPE (OR = 8,8; 95% CI: 1,853-41,790, $P = 0,011$).[125] Kết quả nghiên cứu của chúng tôi góp phần vào việc định hướng sàng lọc di truyền các alen HLA-B*15 :02 và HLA-A*31:01 trước khi chỉ định dùng oxcarbazepin cho bệnh nhân động kinh tại Việt Nam.

Các thuốc chống động kinh khác

Nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa các alen HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 với phản ứng da do các thuốc lamotrigin, phenolbarbital và phenytoin. Điều này cũng đã được ghi nhận ở một số nghiên cứu trên thế giới. Với lamotrigin, không có mối liên hệ đáng kể nào với HLA được xác định trong một nghiên cứu từ Đài Loan bao gồm sáu bệnh nhân SJS do lamotrigin gây ra và 67 đối chứng dung nạp lamotrigin.[124] Một nghiên cứu bệnh chứng nhỏ ở 14 đối tượng người Hán có CADR do lamotrigin gây ra và 29 đối tượng đối chứng chịu được lamotrigin từ cùng một quần thể đã không thể hiện được mối liên quan đáng kể giữa HLA-B*15:02 và kiểu hình SJS/TEN do lamotrigin gây ra.[126] Tuy nhiên đặc điểm của các nghiên cứu này là cỡ mẫu nhỏ, tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Bởi vậy cần thêm các nghiên cứu lớn hơn để xác nhận mối liên quan này. Kết quả của các nghiên cứu còn nhiều tranh cãi về mối liên quan của HLA với CADRs do phenytoin: ở bệnh nhân Thái Lan, việc mang HLA-B*15:02 có liên quan đáng kể đến SJS do phenytoin (OR = 18,5; KTC 95%: 1,82-188,4, p = 0,005) nhưng không liên quan đến MPE do phenytoin.[119] Mối liên quan này đã được nhân rộng trong một nghiên cứu trên 26 bệnh nhân người Hán mắc SJS/TEN do phenytoin (OR = 5,1; KTC 95%: 1,8-15,1, p = 0,0041).[124] Trong một nghiên cứu trên 8 đối tượng người Ấn Độ mắc SJS/TEN do phenytoin, HLA-B*15:02 không được xác định ở bất kỳ bệnh nhân nào.[127]

*4.1.3.3. Mối liên quan giữa HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 với phản ứng da liên quan đến thuốc chống động kinh.*

HLA-B*15:02

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ mang HLA-B*15:02 ở nhóm bệnh (cADRs do AED) là 61,8%, trong khi nhóm dung nạp chỉ có 17,6%

bệnh nhân mang alen này, khác biệt có ý nghĩa thống kê theo kiểm định Chi-Square với độ tin cậy 99%. Chúng tôi tìm thấy mối liên quan giữa HLA-B*15:02 với cADRs liên quan đến AED (OR = 7,56; KTC 95% 3,15–18,34; $p < 0,001$). Kết quả cho thấy người mang HLA-B*15:02 có nguy cơ xuất hiện cADRs liên quan đến AED gấp 7,56 lần so với người không mang alen này.

Các nghiên cứu trên thế giới cũng như tại Việt Nam cho kết quả tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu Cheung và cộng sự tại Hong Kong trên các bệnh nhân có phản ứng da nặng do 7 loại thuốc chống động kinh, đã báo cáo tỉ lệ mang alen HLA-B*15:02 ở nhóm có phản ứng da là 63,0% trong khi nhóm dung nạp là 15,3%, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99%.[128] Tại Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Đoàn Thủy trên các bệnh nhân dị ứng với carbamazepin báo cáo tỉ lệ mang alen HLA-B*15:02 ở nhóm có phản ứng dị ứng là 61,5%, trong khi nhóm dung nạp là 28,6% với $p = 0,017$ và OR 4,00 (KTC 95% 1,28 – 12,49).[67] Cùng được thực hiện trên đối tượng trẻ em, tác giả Zhang và cộng sự tại Trung Quốc đã thực hiện nghiên cứu bệnh - chứng trên 30 trẻ em có cADRs do AED (nhóm cADRs bao gồm 9 SJS, 4 TEN, 6 HSS và 11 MPE), 60 trẻ dung nạp AED (nhóm dung nạp AED) và 60 trẻ khỏe mạnh không dùng AED (nhóm khỏe mạnh) và thực hiện xét nghiệm HLA-B*15:02 cho tất cả đối tượng nghiên cứu.[79] Do cách chọn mẫu và cỡ mẫu khá tương đồng, kết quả nghiên cứu này tương đối tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi: tỉ lệ mang alen này ở nhóm cADRs cao, 83,33%, trong khi nhóm dung nạp AED chỉ có 11,67% mang alen này, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$, OR 7,143, KTC 95% 3,496 – 14,593.[79]

Alen HLA-B*15:02 được nghiên cứu nhiều nhất hiện nay. Lần đầu tiên vào năm 2004, người ta đã phát hiện ra rằng HLA-B*15:02 có liên quan chặt chẽ với SJS do carbamazepin ở người Hán Trung Quốc tại Đài Loan.[62] Sau

đó, các nghiên cứu đã xác nhận rằng HLA-B*15:02 có liên quan với SJS/TEN do carbamazepin ở các nhóm dân tộc khác nhau thuộc vùng Nam Á, như Thái Lan, Malaysia, Ấn Độ, Việt Nam.[9], [14], [114], [129] Một số nghiên cứu đã xác nhận rằng HLA-B*15:02 là một yếu tố nguy cơ đối với cADRs do carbamazepin ở người châu Á. Gần đây, nghiên cứu của Zhang và cộng sự tại Trung Quốc đã báo cáo HLA-B*15:02 có liên quan chặt chẽ với cADRs do AED.[79] Vì vậy, hiện nay nhiều cơ quan quản lý đã khuyến nghị nên thực hiện xác định kiểu gen HLA-B*15:02 trước khi sử dụng carbamazepin và các thuốc chống động kinh khác, do đó làm giảm tỉ lệ cADR.[129], [130] Mối tương quan giữa HLA-B*15:02 và cADRs có tính đặc hiệu chủng tộc rõ ràng và các nghiên cứu không tìm thấy mối tương quan này với dân số Nhật Bản và châu Âu. Thay vào đó, các nghiên cứu lại tìm ra HLA-A*31:01 có liên quan chặt chẽ với cADR do AED gây ra ở người Nhật Bản và Châu Âu. Chính vì thế, chúng tôi sẽ tiếp tục phân tích mối tương quan này trong nghiên cứu của chúng tôi.

HLA-A*31:01

HLA-A*31:01 là một alen khác có liên quan chặt chẽ với cADRs do AED. Một số nghiên cứu tại Nhật Bản và Châu Âu đã cho thấy mối liên quan mạnh mẽ của HLA-A*31:01 và cADRs do AED.[10], [11] Genin và cộng sự thực hiện nghiên cứu phân tích tổng hợp ở các nhóm dân tộc khác nhau đã phát hiện rằng HLA-A*31:01 có liên quan với DRESS do carbamazepin, tuy nhiên, nghiên cứu này đồng thời không cho thấy mối liên quan của alen này với SJS-TEN do carbamazepin.[70] Do đó, Mạng lưới An toàn Dược học Canada (Canada Pharmacogenomics Safety Network) đã đưa ra khuyến cáo sàng lọc gene HLA-A*31:01 cho bệnh nhân trước khi chỉ định carbamazepin, và cần tránh dùng carbamazepin cho các bệnh nhân mang alen này.[129]

Tại Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Đoàn Thủy trên các bệnh nhân dị ứng carbamazepin cũng không tìm thấy mối liên quan với HLA-

A*31:01.[67] Tuy nhiên nghiên cứu này có cỡ mẫu nhỏ (26 bệnh nhân), tác giả thực hiện trên nhóm bệnh nhân dị ứng carbamazepin, trong đó chỉ có 3 bệnh nhân SJS (11,5%) và 88,5% bệnh nhân có triệu chứng dị ứng nhẹ, bởi vậy kết quả nghiên cứu này khác với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ mang alen HLA-A*31:01 ở nhóm cADRs do AED cao hơn hẳn so với nhóm dung nạp (25% và 5%), khác biệt có ý nghĩa thống kê với OR=6,29; KTC 95%: 1,58-23,15; p=0,004. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Zhang với tỉ lệ mang alen HLA-A*31:01 ở nhóm cADRs do AED là 63,33%, nhóm dung nạp là 28,33%, OR=2,235 KTC95% 1,375–3,634).[79] Nguy cơ xuất hiện cADRs do AED tăng cao từ 2,2 đến 6,3 lần ở những người mang alen HLA-A*31:01.[79] Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác trên thế giới, có thể thấy được vai trò quan trọng của sàng lọc gen HLA-A*31:01 trước khi chỉ định AED trong việc ngăn ngừa cADRs.

4.2. Khả năng dự báo bệnh của HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 với phản ứng da liên quan đến các thuốc chống động kinh

Tại Việt Nam, nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Đĩnh và cộng sự đã xác nhận mối liên quan chặt chẽ giữa HLA-B*15:02 và SJS/TEN do carbamazepin với tỷ suất chênh OR là 33,78 (CI 95%, 7,55-151,03), $p < 0,0001$; độ nhạy 91,4%, độ đặc hiệu 76,0%, giá trị dự báo dương tính 84,2% và giá trị dự báo âm tính 86,4%.[14] Nghiên cứu cho thấy sự hiện diện của HLA-B*15:02 ở người Việt Nam là một yếu tố nguy cơ di truyền dẫn đến phát triển SJS/TEN do carbamazepin. Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (The US Food and Drug Administration – FDA) đã khuyến nghị sàng lọc alen HLA-B*15:02 ở các nhóm dân tộc có nguy cơ trước khi chỉ định carbamazepin và các thuốc chống động kinh khác.[123] Đồng thời, alen HLA-A*31:01 cũng được chứng minh có mối liên quan với cADRs do AED

ở Nhật Bản và Châu Âu qua nhiều nghiên cứu.[10], [11] Để đánh giá giá trị dự báo bệnh của HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 với phản ứng da liên quan đến các thuốc chống động kinh, nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện bằng việc sàng lọc 2 alen này cho các bệnh nhi lần đầu được chỉ định thuốc chống động kinh.

4.2.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi thực hiện xét nghiệm sàng lọc 2 alen HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 cho 952 bệnh nhân lần đầu được chỉ định thuốc chống động kinh.

Tại Việt Nam, tỷ lệ của alen HLA-B*15:02 trong dân số chung cao. Nghiên cứu của Hoa B.K năm 2008 trên người Kinh – cộng đồng dân tộc chiếm hơn 85% dân số Việt Nam – báo cáo tỷ lệ HLA-B*15:02 là 13,5%.[64] Tuy nhiên cỡ mẫu của nghiên cứu này khá hạn chế, chỉ có khoảng 100 người cho. Nghiên cứu gần đây vào năm 2022 của Trần Ngọc Quế trên 3750 đơn vị máu cuống rốn của quần thể người Kinh Việt Nam cho thấy tỷ lệ alen này là 15,1%.[65] Với tỷ lệ cao alen HLA-B*15:02, dân tộc Kinh nói riêng và người Việt Nam nói chung là nhóm dân tộc có nguy cơ với cADR và cần sàng lọc gen trước khi chỉ định carbamazepin và các thuốc chống động kinh khác. Đối với các nghiên cứu trên bệnh nhân động kinh, tỷ lệ của HLA-B*15:02 còn cao hơn nữa. Cụ thể, nghiên cứu của Nguyễn Văn Đĩnh năm 2015 lấy mẫu tại Bệnh viện Bạch Mai, kết quả cho thấy trên 25 bệnh nhân dung nạp carbamazepin thì tỉ lệ này là 24%.[14] Nghiên cứu của Trần Quang Tuyền với cỡ mẫu lớn hơn (259 bệnh nhân) cũng cho kết quả tương tự với 25,9% bệnh nhân động kinh mang HLA-B*15:02.[66]

Nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu lớn hơn, thực hiện trên 952 bệnh nhân động kinh. Đây là nhóm bệnh nhân có nhu cầu cần sử dụng các thuốc chống động kinh kéo dài và liên tục. Chúng tôi ghi nhận tỉ lệ dương tính HLA-B*15:02 trong 952 mẫu nghiên cứu là 21,2%, tương đồng với hai

ngiên cứu trên. Qua nghiên cứu của chúng tôi cũng như của các tác giả khác tại Việt Nam, chúng ta nhận thấy alen HLA-B*15:02 chiếm tỉ lệ cao ở người bệnh động kinh và các rối loạn thần kinh khác cũng như ở người khỏe mạnh. Điều này góp phần khẳng định việc sàng lọc alen này ở người Việt Nam là cần thiết, giúp hạn chế những phản ứng da do thuốc chống động kinh gây ra, đặc biệt ở đối tượng trẻ em.

Bệnh nhân mang alen HLA-A*31:01 có nguy cơ cao xuất hiện HSS hoặc MPE do carbamazepin, và có thể cả SJS/TEN và MPE do carbamazepin. Các mối liên quan này đã được phát hiện ở bệnh nhân da trắng, Nhật Bản, Hàn Quốc, Trung Quốc và những bệnh nhân có nguồn gốc hỗn hợp. Tuy nhiên, HLA-A*31:01 phổ biến ở hầu hết các dân tộc.[129] Tần suất của alen HLA-A*31:01 ở người da trắng là 3-5,29%,[61], [115] người gốc Tây Ban Nha/Nam Mỹ là 6%,[61] người Nhật Bản là 8-8,4%.[61], [116] Các nghiên cứu trước đây cho thấy tỉ lệ HLA-A*31:01 ở người Việt Nam ở các vùng lãnh thổ khác nhau trong khoảng 1,3%-4,2%.[64], [65], [115], [117] Tác giả Nguyễn Đoàn Thủy nghiên cứu trên 54 bệnh nhân động kinh, đau dây V và các rối loạn thần kinh khác có sử dụng carbamazepin đã báo cáo tỉ lệ HLA-A*31:01 ở nhóm bệnh nhân này là 7,7-10,7%.[67] Nghiên cứu của Võ Thị Ngọc Hảo và cộng sự tại Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh thực hiện sàng lọc hai alen HLA-A*31:01 và HLA-B*15:02 cho 35 bệnh nhân động kinh và các rối loạn thần kinh khác trước khi chỉ định thuốc.[132] Nghiên cứu này phát hiện 2/35 bệnh nhân mang alen HLA-A*31:01, chiếm 5,7%. Nghiên cứu của chúng tôi cũng thực hiện sàng lọc hai alen trên với đối tượng bệnh nhân tương tự nghiên cứu của Võ Thị Ngọc Hảo, tuy nhiên, cỡ mẫu của chúng tôi lớn hơn (952 bệnh nhân) thì cho thấy tỉ lệ bệnh nhân mang alen HLA-A*31:01 là 4,1%. Qua nghiên cứu của chúng tôi cũng như của các tác giả khác tại Việt Nam, chúng ta nhận thấy alen HLA-A*31:01 chiếm tỉ lệ không nhỏ ở người bệnh động kinh và các rối loạn thần kinh khác cũng như ở người khỏe mạnh.

4.2.2. Khả năng dự báo của HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 trong dị ứng một số thuốc chống động kinh

Dựa trên các bằng chứng khoa học, sàng lọc alen HLA-B*15:02 cho bệnh nhân gốc Á trước khi sử dụng carbamazepin đã được đề xuất bởi FDA Hoa Kỳ cũng như các cơ quan quản lý dược phẩm ở các quốc gia khác.[131], [133] Nhãn FDA của carbamazepin có cảnh báo được đóng khung về nguy cơ mắc SJS/TEN khi có sự hiện diện của alen HLA-B*15:02 và tuyên bố những bệnh nhân có kết quả xét nghiệm dương tính với alen này không nên điều trị bằng carbamazepin trừ khi lợi ích rõ ràng vượt trội so với nguy cơ. Nhãn FDA cho oxcarbazepin không có cảnh báo đóng khung này, nhưng có đề cập đến mối liên quan giữa HLA-B*15:02 và nguy cơ SJS/TEN trong phần cảnh báo và biện pháp phòng ngừa, khuyên tránh dùng oxcarbazepin cho các bệnh nhân HLA-B*15:02 dương tính trừ khi lợi ích rõ ràng lớn hơn nguy cơ. Giá trị dự báo dương tính của HLA-B*15:02 đối với SJS/TEN do oxcarbazepin gây ra được ước tính là 0,73%, thấp hơn nhiều so với SJS/TEN do carbamazepin gây ra (7,7%);[118] tuy nhiên, giá trị dự báo âm tính của cả hai đều gần 100% ở dân số Đông Nam Á.[73] Đối với các thuốc chống động kinh có vòng thom khác, các nghiên cứu đã phát hiện mối liên quan giữa HLA-B*15:02 với SJS-TEN do lamotrigine và phenytoin gây ra.[134], [135] Phân tích meta của Deng và cộng sự tổng hợp kết quả từ 7 nghiên cứu (54 ca bệnh và 313 đối chứng dung nạp lamotrigine) đã tìm thấy mối liên quan đáng kể giữa HLA-B*15:02 và SJS/TEN do lamotrigine gây ra (OR=2,4, p=0,01).[135] Nhãn FDA cho lamotrigine có chứa cảnh báo đóng khung đề cập đến nguy cơ “phát ban da nghiêm trọng” (bao gồm SJS/TEN) liên quan đến điều trị bằng lamotrigine nhưng không đề cập đến HLA-B*15:02.[136] Alen HLA-B*15:02 có liên quan đến SJS/TEN do phenytoin. Phân tích meta của Li và cộng sự trên 46 ca bệnh và 246 đối chứng dung nạp phenytoin nhận

thấy nguy cơ SJS/TEN do phenytoin gây ra tăng lên 5,65 lần ở người mang HLA-B*15:02.[134] FDA cảnh báo không nên sử dụng phenytoin ở bệnh nhân dương tính với HLA-B*15:02.[137]

Khi thực hiện xét nghiệm để sàng lọc bệnh, bác sĩ lâm sàng rất quan tâm đến độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán âm tính và giá trị dự đoán dương tính của xét nghiệm. Về xét nghiệm HLA-B*15:02, nói chung kết quả của các nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị dự đoán âm tính ở mức trung bình hoặc cao khi tìm mối liên quan của alen này với cADRs do carbamazepin, trong khi giá trị dự báo dương tính thường thấp. Cụ thể, nghiên cứu của Wang trên người Hán ở Trung Quốc đại lục cho thấy khả năng dự báo bệnh của xét nghiệm HLA-B*15:02 trên đối tượng SJS/TEN do carbamazepin với sens, spec, PPV, NPV lần lượt là 100%, 86,25%, 45% và 100%.[120] Tương tự, tại Thái Lan, nghiên cứu của Kulkantrakorn trên 34 bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin so với 40 chứng cho thấy sens, spec và NPV lần lượt là 94,1%, 82,5% và 99,98%, trong khi PPV chỉ 1,43%.[138] Tại Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Văn Đĩnh phát hiện mối liên quan của alen này với SJS/TEN do carbamazepin (OR 33,78; KTC95% 7,55-151,03; $p < 0,0001$) với sens, spec, PPV, NPV lần lượt là 91,4%, 76,0%, 84,2% và 86,4%.[14] Nghiên cứu của Shafeng tại Tây Bắc Trung Quốc đánh giá mối liên quan giữa HLA-B*15:02 và MPE do thuốc động kinh có vòng thom nói chung, độ nhạy phát hiện alen HLA-B*15:02 ở nhóm AED-MPE và nhóm dung nạp là 88,9%, độ đặc hiệu là 52,3%, giá trị dự báo dương tính là 16% và giá trị dự báo âm tính là 97,9%.[139] Nghiên cứu của chúng tôi cho độ nhạy và độ đặc hiệu thấp của xét nghiệm HLA-B*15:02, lần lượt là 46,4% và 79,2%; tuy nhiên, PPV và NPV tương tự như các nghiên cứu trên (5,35% và 98,3%). Kết quả này là do đối tượng bệnh nhân trong nghiên cứu này gồm cả bệnh nhân MPE và SCAR, đồng thời

nguyên nhân gây cADR do nhiều loại thuốc khác nhau (mà carbamazepin không phải là thuốc chiếm ưu thế).

Nghiên cứu của Ozeki và cộng sự trên 61 bệnh nhân cADR do carbamazepin và 376 đối tượng dung nạp thuốc báo cáo giá trị sàng lọc alen HLA-A*31:01 với sens, spec, PPV và NPV lần lượt là 60,7%, 87,5%, 12,7% và 98,7%.[10] Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy độ đặc hiệu và giá trị dự đoán âm tính của xét nghiệm HLA-A*31:01 rất cao (95% và 98%), trong khi độ nhạy và giá trị dự đoán dương tính của xét nghiệm thấp (21,4% và 9,84%).

HLA-A*31:01 liên quan nhiều đến phản ứng quá mẫn do carbamazepin và ở nhiều vùng dân tộc khác nhau. Khuyến nghị thực hành lâm sàng nên xét nghiệm di truyền để tìm HLA-A*31:01 cho tất cả bệnh nhân chưa từng điều trị carbamazepin trước khi bắt đầu điều trị carbamazepin.[129] Ở các cộng đồng Đông Nam Á, dường như mối liên quan chặt chẽ giữa HLA B*15:02 và SJS/TEN do carbamazepin lẫn át mọi mối liên hệ tiềm tàng giữa HLA-A*31:01 và SJS-TEN do carbamazepin gây ra. Ở các quần thể Châu Âu, Châu Phi và Nhật Bản, nơi tỷ lệ mang HLA-B*15:02 dưới 1%, HLA-A*31:01 dường như là nguyên nhân chính gây ra SCARs do carbamazepin gây ra và các phản ứng quá mẫn khác.[10], [72], [140] Giá trị dự báo dương tính và số lượng cần kiểm tra để ngăn ngừa một trường hợp bệnh trong số tất cả các phản ứng quá mẫn do carbamazepin (MPE và DRESS) cho dân số Châu Âu ước tính lần lượt là 43% và 47.[141] Có rất ít bằng chứng hỗ trợ mối liên quan giữa HLA-A*31:01 và tình trạng quá mẫn liên quan đến các thuốc chống co giật có vòng thom khác bao gồm lamotrigin, oxcarbazepin, eslicarbazepin, phenytoin, fosphenytoin và phenobarbital, và do đó không thể đưa ra khuyến nghị nào về sự an toàn của các thuốc này ở bệnh nhân dương tính với HLA-A*31:01.[61]

Từ những khuyến cáo trên, sau khi có kết quả sàng lọc hai alen HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01, chúng tôi phối hợp với các bác sĩ lâm sàng chuyên khoa thần kinh đưa ra phác đồ điều trị cho bệnh nhân: nếu bệnh nhân mang HLA-B*15:02 thì chống chỉ định với carbamazepin và các thuốc chống động kinh có vòng thơm khác; nếu bệnh nhân mang HLA-A*31:01 thì chống chỉ định với carbamazepin. Mặc dù giá trị dự báo dương tính của các xét nghiệm di truyền tương đối thấp, mức độ nghiêm trọng của SJS-TEN và DRESS cho thấy việc cần thiết thực hiện các xét nghiệm sàng lọc alen HLA nguy cơ trước khi sử dụng thuốc ở các quần thể nguy cơ cao, trong đó có Việt Nam.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các bệnh nhân đã được hưởng lợi rất lớn từ xét nghiệm. Trong 952 bệnh nhân được xét nghiệm sàng lọc, không có bệnh nhân nào mang alen HLA-B*15:02 và/hoặc HLA-A*31:01 mà xuất hiện phản ứng dị ứng. Tỷ lệ xuất hiện phản ứng da ở các bệnh nhân sàng lọc là 0,3% (3 bệnh nhân). Tuy nhiên, 3 bệnh nhân này không mang alen nguy cơ. Ở cả 3 ca bệnh này, bệnh nhân xuất hiện MPE sau dùng oxcarbazepin vài ngày và ngừng biểu hiện ban khi ngừng thuốc. Valproic acid, levetiracetam và topiramate là các thuốc thay thế được lựa chọn điều trị ở các bệnh nhân dương tính với HLA-B*15:02 và/hoặc HLA-A*31:01.

Tại Đài Loan, Chen và cộng sự đã thực hiện sàng lọc HLA-B*15:02 trước khi chỉ định carbamazepin cho 4855 bệnh nhân, trong đó có 372 người mang alen này (7,77%).[133] Bệnh nhân được theo dõi trong 2 tháng. Trong số tất cả 4855 đối tượng, phát ban và ngứa nhẹ và thoáng qua phát triển ở 211 người (4,3%), bao gồm 21 đối tượng có sự kết hợp của phát ban, ngứa và mụn nước cục bộ và 26 đối tượng bị loét miệng. Trong số 211 đối tượng bị phát ban hoặc ngứa, 5 đối tượng dương tính với HLA-B*1502 và xuất hiện các triệu chứng sau khi dùng thuốc thay thế (gabapentin, lamotrigine, naproxen,

imipramine hoặc prednisolone). Không có đối tượng nào được chẩn đoán SJS-TEN. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy giá trị của sàng lọc HLA-B*1502 trong việc ngăn ngừa SJS-TEN do carbamazepin.

Tại Việt Nam, nghiên cứu của Võ Thị Ngọc Hảo và cộng sự đánh giá hiệu quả của xét nghiệm sàng lọc alen HLA-A*31:01 và HLA-B*15:02 trong giảm nguy cơ dị ứng carbamazepin thực hiện trên 35 bệnh nhân được chẩn đoán mắc các bệnh lý thần kinh.[132] Trong số 13 bệnh nhân dương tính với alen HLA-B*15:02 và/hoặc HLA-A*31:01 (37,14%) được kê thuốc thay thế cho carbamazepin và theo dõi các tác dụng phụ, chỉ có 1 bệnh nhân bị phản ứng có hại nhẹ trên da sau 24 ngày dùng Trileptal (oxcarbazepin) với liều 600 mg/ngày, 12 bệnh nhân còn lại không có biểu hiện dị ứng. Các bệnh nhân âm tính với hai alen này không xuất hiện dị ứng khi chỉ định điều trị bằng carbamazepin. Khi so sánh với 30 mẫu đối chứng dương tính với một hoặc hai alen này và 21 trường hợp SCAR khi điều trị bằng CBZ (OR=28, 95%CI: 3,15-248,78). Tác giả khẳng định kết quả thu được của nghiên cứu cho thấy sự cần thiết của việc sàng lọc alen HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 trước khi sử dụng carbamazepin trong tư vấn điều trị một số bệnh thần kinh, giúp giảm tỷ lệ SCAR khi thay thế carbamazepin bằng thuốc khác cho các bệnh nhân dương tính với một trong hai alen này. Tuy nhiên, nghiên cứu này thực hiện trên cỡ mẫu khá khiêm tốn.

Nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu lớn (952 bệnh nhân) và là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam thực hiện sàng lọc hai alen HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 trước khi chỉ định thuốc chống động kinh trên đối tượng trẻ em động kinh. Mặt khác, bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng đa dạng các loại thuốc chống động kinh (7 loại thuốc) đã góp phần đưa ra nhiều lựa chọn thay thế an toàn và hiệu quả hơn cho các bác sĩ lâm sàng. Trẻ em động kinh và mắc các rối loạn tâm thần kinh khác là đối tượng bệnh nhân cần sử

dụng lâu dài các thuốc chống động kinh, đồng thời ảnh hưởng của cADR do AED lên đối tượng trẻ em là không hề nhỏ, đặc biệt là SCAR do AED. Khi một em bé được chẩn đoán cADR do AED, em bé sẽ chịu ảnh hưởng nặng nề về sức khỏe cũng như sự phát triển tâm sinh lý không chỉ ở thời điểm hiện tại, bác sĩ điều trị gặp khó khăn trong việc chỉ định thuốc thay thế, đồng thời tạo gánh nặng cả về tâm lý và kinh tế cho cả gia đình và xã hội. Có thể nói rằng, việc thực hiện xét nghiệm sàng lọc di truyền trước khi chỉ định điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi đã góp phần giúp 952 bệnh nhi giảm nguy cơ xuất hiện phản ứng da nặng do thuốc chống động kinh, đồng thời, lựa chọn các thuốc thay thế an toàn và hiệu quả ở những bệnh nhân mang alen nguy cơ.

4.3. Đặc điểm tái tổ hợp thụ thể tế bào lympho T (TCR) trong các phản ứng da nặng do thuốc chống động kinh có vòng thơm

Tìm hiểu cơ chế tại sao một thuốc có thể kích hoạt phản ứng dị ứng, tại sao cùng dùng một thuốc ở cùng liều lượng nhưng có người bị dị ứng, có người dung nạp tốt vẫn luôn là một chủ đề được quan tâm đặc biệt, nhằm tìm ra cách dự phòng dị ứng thuốc, đặc biệt là với SCAR. Những tiến bộ vượt bậc của y học phân tử đã cho phép các nhà khoa học tiến gần hơn với cách mà một đáp ứng miễn dịch bất thường với thuốc được bắt đầu. Vai trò của kháng nguyên bạch cầu người (Human Leukocyte Antigen, HLA) và tính đa hình của enzyme chuyển hóa thuốc trong quá mẫn loại IV đã được biết đến và bước đầu áp dụng trong thực hành lâm sàng.[14] Tuy nhiên, các nghiên cứu dịch tễ cho thấy giá trị dự đoán dương tính của cả HLA và biến thể CYP đều rất thấp,[142] gợi ý rằng các yếu tố khác cũng tham gia vào quá trình sinh bệnh học của SCAR.

Tế bào T đóng vai trò trung tâm trong quá mẫn loại IV. Các thụ thể tế bào T (T Cell Receptor, TCR) nhận diện các peptide lạ được trình diện bởi HLA là bước đầu tiên để hoạt hóa tế bào T. Trong trường hợp phản ứng da

nghiêm trọng do thuốc chống động kinh gây ra, phân tích tái tổ hợp thụ thể tế bào lympho T có thể cung cấp một số kết quả quan trọng và hiểu biết sâu sắc về tái tổ hợp thụ thể tế bào T và phản ứng miễn dịch, làm sáng tỏ tính đặc hiệu của kháng nguyên của tế bào lympho T. Bên cạnh yếu tố HLA, bằng cách xác định sự tái sắp xếp của trình tự TCR cụ thể liên quan đến phản ứng miễn dịch, có thể chỉ ra các kháng nguyên nhận diện bởi tế bào Lympho T đó và kích hoạt các phản ứng miễn dịch. Phân tích tái tổ hợp TCR giữa hai nhóm bệnh và nhóm chứng cho phép so sánh và đánh giá các thay đổi trong TCR-r giữa hai nhóm bằng cách so sánh RNA-seq của hai nhóm. Thông tin về sự biến đổi TCR-r này có thể cung cấp cái nhìn sâu sắc về cơ chế phản ứng miễn dịch, dấu ấn sinh học và mối liên quan giữa TCR-r và thuốc trong các phản ứng da.

Các nghiên cứu trước đây đánh giá các TCR-r trong SJS/TEN đều dựa trên việc nuôi cấy tế bào T đặc hiệu với thuốc. Tế bào được nuôi cấy in vitro thời gian dài.[75], [143] Tuy nhiên, sự nhân rộng in vitro của các tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên có thể làm biến dạng bản mẫu (repertoire) tế bào T.[144] Vì vậy, nghiên cứu của chúng tôi thực hiện việc đánh giá tự biến đổi các phản ứng gene của TCR được tách RNA từ máu ngoại vi của người bệnh. Vùng gen V và J là thành phần chính của TCR. Vùng V (variable) của TCR đảm nhiệm chức năng nhận diện các kháng nguyên. Sự đa dạng hóa vùng V sẽ tạo ra nhiều TCR có khả năng nhận diện kháng nguyên khác nhau. Vùng J (joining) đảm nhiệm ghép nối ngẫu nhiên giữa vùng V và C. Sự đa dạng hóa vùng J sẽ tạo thêm sự đa dạng về cấu trúc của TCR.

Năm 2019, Pan và cộng sự tiến hành nghiên cứu TCR-r trong tế bào dịch bong nước và PBMC của bệnh nhân SJS/TEN bằng phương pháp NGS.[15] Đây có thể xem là nghiên cứu bước ngoặt khi tìm ra được một TCR có mức độ đặc hiệu cao và được khẳng định lại bằng các thử nghiệm trên

động vật. Ở nghiên cứu này, khi so sánh với các dưới nhóm khác, TRBV12-4 cho thấy mức tăng biểu hiện cao nhất (10-100 lần) trong PBMC và tế bào dịch bọt nước ở bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin gây ra. Phân tích các thành phần chính cho thấy mô hình sử dụng gen TRBV này chỉ có trong nhóm sử dụng carbamazepin. Tần suất trung bình của TRBV12-4 là 31,62% trong tế bào dịch bọt nước (n=7) và 4,95% trong PBMC (n=11) ở những bệnh nhân SJS do carbamazepin, nhưng chỉ có 0,69% trong PBMC ở những người dung nạp tốt với carbamazepin (n=12). Tương tự TRBJ2-2 cũng được biểu hiện ở mức độ cao trong các tế bào dịch bọt nước của bệnh nhân CBZ-SJS (n=7) với tần số trung bình là 22,15%. Khi lập biểu đồ Circos thể hiện kết nối V-J, các nhà nghiên cứu thấy sự kết hợp TRBV12-4/TRBJ2-2 tăng cao trong dịch bọt nước và PBMC của bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin, nhưng không tăng trong nhóm dung nạp carbamazepin. Những kết quả này đưa đến kết luận TCR-r có sự gia tăng biểu hiện của TRBV12-4/TRBJ2-2 có thể là một dấu chứng để dự đoán khả năng dẫn đến SCAR do CBZ. Nghiên cứu này là một bằng chứng mạnh mẽ cho thấy vai trò của các TCR đặc hiệu thuốc trong bệnh sinh của SCAR do thuốc gây nên, đưa ra triển vọng tầm soát nguy cơ dị ứng cho bệnh nhân trong tương lai, khi mà các sản phẩm thương mại để xác định TCR-r có thể có giá cả phù hợp hơn với mục đích sàng lọc ở bệnh nhân nguy cơ cao (VD: có alen HLA-B*15:02 cản dùng CBZ).

Nghiên cứu của tác giả Hao Xiong và cộng sự từ Trung Quốc (2019) [145] đánh giá toàn diện các thụ thể β của tế bào lympho T ở bệnh nhân hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc bằng cách sử dụng phương pháp giải trình tự thông lượng cao trên 17 bệnh nhân đã được phân loại thành ba nhóm: methazolamide-SJS/TEN, carbamazepin-SJS/TEN và allopurinol-SJS/TEN. Trong số những bệnh nhân này có 13 SJS, 4 TEN. Đặc điểm phân tử của các nhóm TCR β ở 17 bệnh nhân SJS/TEN liên quan đến ba

loại thuốc gây bệnh khác nhau bao gồm methazolamide (MZ), carbamazepin (CBZ) và allopurinol (ALP). Nghiên cứu cung cấp thêm thông tin về vai trò của tế bào lympho T trong cơ chế bệnh sinh của SJS/TEN và liệt kê sự thay đổi các vùng V (Variable) và J (Joining) là thành phần chính của TCR. Để xác định xem có tồn tại sự khác biệt liên quan đến thuốc trong việc sử dụng TRBV và TRBJ của bệnh nhân SJS/TEN hay không. Ở những bệnh nhân SJS/TEN do CBZ gây ra, các phân nhóm TRBV giảm đáng kể bao gồm TRBV10-1, TRBV11-1, TRBV11-2, TRBV14, TRBV15, TRBV29-1 và TRBV7-9. Sự kết hợp TRBV/TRBJ là nguồn quan trọng của các trình tự CDR3 đặc hiệu. Để kiểm tra sự đóng góp tiềm năng của các kết hợp TRBV/TRBJ cụ thể vào sự tiến triển của bệnh, nghiên cứu so sánh tần số tương đối của các kết hợp VJ ở các bệnh nhân SJS/TEN do thuốc khác nhau với nhóm chứng bình thường. Ở những bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin gây ra, có 3 trường hợp kết hợp TRBV/TRBJ tăng đáng kể và 57 trường hợp kết hợp TRBV/TRBJ giảm đáng kể, với các trường hợp kết hợp tăng bao gồm: TRBV20-1/J1-3, TRBV12-3/J2-5 và TRBV6-5/J1-5.[145]

Tương tự, nghiên cứu của chúng tôi cũng phát hiện thấy có sự khác biệt về các gen ở vùng V, J segment giữa nhóm dung nạp và nhóm dị ứng. Sự khác biệt về sự biến đổi các clone ở vùng TCR của 2 nhóm bệnh nhân ảnh hưởng tới các con đường tín hiệu liên quan tới phản ứng miễn dịch bao gồm các con đường tín hiệu liên quan đến hoạt hoá bổ thể, Interleukin, Interferon, Cytokine signaling và đặc biệt nhóm các gen tham gia vào quá trình điều hoà hoạt hoá tế bào T, quá trình tăng sinh tế bào T, quá trình điều hoà và hoạt hoá tế bào CD8⁺ alpha, beta T. Các gen nằm trong các con đường tín hiệu tế bào được thể hiện dựa trên data gene set KEGG. Phân tích dựa trên các tương tác về giữa các gen, protein về các yếu tố tương tác giữa các protein với nhau, đồng biểu hiện tại các tế bào, mô nhất định, vị trí biểu hiện, cũng như độ tương đồng về cấu trúc (protein domain sharing)...

Mặc dù chưa chỉ rõ được clone biến đổi nhưng sự thay đổi của các phản ứng gen mã hóa cho các TCR này tạo ra sự đa dạng của TCR, tăng khả năng thích nghi và dung nạp với thuốc.

Cơ chế mà một số bệnh nhân có gen HLA-B*15:02 dương tính và có tăng phản ứng gen của một số gen TRAJ và TRBV, nhưng vẫn có thể dung nạp được với Carbamazepine, có thể được giải thích như sau: Mỗi cá nhân có một hệ thống miễn dịch độc đáo với sự đa dạng gen TCR. Sự tăng phản ứng gen của một số gen TRAJ và TRBV ở một số bệnh nhân có thể tạo ra các biến thể TCR đặc biệt, có khả năng nhận diện và phản ứng với Carbamazepine một cách hiệu quả. Mặc dù gen HLA-B*15:02 thường được liên kết với các phản ứng quá mẫn với Carbamazepine, nhưng sự tăng phản ứng gen của các gen TRAJ và TRBV có thể tạo ra một hệ thống miễn dịch có khả năng điều chỉnh để giảm phản ứng quá mẫn với thuốc. Có thể rằng sự biến đổi trong gen TCR có thể ảnh hưởng đến cách hệ thống miễn dịch xử lý và phản ứng với Carbamazepine. Sự tăng phản ứng gen của các gen TRAJ và TRBV có thể dẫn đến việc tạo ra các TCR có khả năng nhận diện và phản ứng với Carbamazepine một cách hiệu quả hơn. Điều này có thể giải thích tại sao mặc dù mang gen HLA-B*15:02, nhưng những bệnh nhân này vẫn có thể dung nạp được với Carbamazepine mà không gây ra phản ứng quá mẫn. Có thể rằng sự tương tác giữa các gen TCR và HLA-B*15:02 trong các bệnh nhân này đã tạo ra một cơ chế đặc biệt, cho phép họ phản ứng tích cực với Carbamazepine mà không gây ra các phản ứng không mong muốn.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 1185 bệnh nhân động kinh bao gồm cả nhóm dị ứng thuốc, nhóm dung nạp và nhóm sàng lọc, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng phản ứng da nặng do thuốc chống động kinh có vòng thớm tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 01/2015-12/2022.

Tỉ lệ SJS-TEN cao nhất với 79,7%. Các thuốc thường gặp gây phản ứng da gồm 39,2% oxcarbazepine, 28,4% carbamazepine, 13,5% lamotrigine, 9,5% phenytoin, 6,8% phenorbabital, 2,7% valproic acid. SJS-TEN có tổn thương da, niêm mạc nặng nề. DRESS có tổn thương cơ quan (huyết học, gan, thận) mức độ nặng hơn so với các nhóm còn lại. DRESS có thời gian khởi phát muộn nhất là 18,83 ngày, SJS-TEN 13,02 ngày. Thời gian nằm viện của DRESS trung bình là 12,8 ngày; SJS-TEN 9,6 ngày.

Tỉ lệ dương tính alen HLA-B*15:02 ở nhóm bệnh và nhóm dung nạp lần lượt (61,8% và 17,6%) ($p < 0,001$). Tỉ lệ dương tính alen HLA-A*31:01 ở nhóm bệnh và nhóm dung nạp lần lượt (25,0% và 15,0%) ($p = 0,004$).

2. Vai trò của HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 trong dự báo phản ứng da nặng do thuốc chống động kinh.

Kết quả sàng lọc 952 bệnh nhân động kinh trước khi sử dụng thuốc:

21,2% bệnh nhân mang alen HLA-B*15:02.

4,1% bệnh nhân mang alen HLA-A*31:01.

Giá trị dự báo âm tính của HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01: đều trên 98%

Nhóm bệnh nhân mang HLA-B*15:02 dương tính có nguy cơ xuất hiện phản ứng da cao hơn gấp 7,56 lần so với nhóm bệnh nhân không mang alen này (KTC 95%: 3,15-18,34). Tương tự với HLA-A*31:01 là 6,29 lần (KTC 95%: 1,58-23,15).

Tỉ lệ sử dụng các loại thuốc chống động kinh của nhóm sàng lọc: 31,5% valproic acid, 28,6% oxcarbazepin, 28,9% levetiracetam, 4,4% topiramate, 4,2% carbamazepin, 1,3% lamotrigin, 1,0% phenobarbital.

0,3% trường hợp gặp phản sau khi dùng thuốc: 3 bệnh nhân không mang HLA-B*15:02 và/hoặc HLA-A*31:01, biểu hiện MPE sau dùng oxcarbazepin.

3. Đặc điểm thụ thể tế bào lympho T trong các phản ứng da nặng do thuốc chống động kinh có vòng thỡm

Nhóm bệnh nhân có phản ứng da nặng xuất hiện nhiều gen tăng mức độ biểu hiện Z-score 2 - 4 (màu đỏ và cam), ngược lại ở nhóm dung nạp, các gen không thay đổi hoặc giảm mức độ biểu hiện với Z-score từ 0 đến -2 (màu tím hoặc xanh).

Các gen tác động chủ yếu tới con đường tín hiệu liên quan tới phản ứng miễn dịch bao gồm các con đường tín hiệu liên quan đến hoạt hoá bề, Interleukin, Interferon, Cytokine signaling và đặc biệt nhóm các gen tham gia vào quá trình điều hoà hoạt hoá tế bào T, quá trình tăng sinh tế bào T, quá trình điều hoà và hoạt hoá tế bào CD8+ alpha, beta T.

Phân tích các gen mã hóa cho thụ thể tế bào lympho T (TCR) của nhóm bệnh và nhóm chứng ở bệnh nhân sử dụng thuốc chống động kinh có vòng thỡm cho thấy mức độ biểu hiện gen có sự khác nhau ở vùng biến đổi (Variable) và vùng kết nối (Joining) của các chuỗi alpha và beta. Ở nhóm chứng là nhóm có HLA-B*15:02 dương tính nhưng dung nạp với thuốc chống động kinh có vòng thỡm, có sự tăng biểu hiện của các gen mã hóa cho vùng kết nối của chuỗi Alpha (TRAJ) và các gen mã hóa cho vùng biến đổi của chuỗi Beta (TRBV).

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu trên 1185 bệnh nhân động kinh có xét nghiệm HLA-B*15:02 và/hoặc HLA-A*31:01 và/hoặc TCR, chúng tôi rút ra một số kiến nghị sau:

1. Xét nghiệm HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 cho bệnh nhân động kinh trước khi chỉ định thuốc. Nếu mang alen này cần tránh chỉ định Carbamazepin và Oxcarbazepin để hạn chế phản ứng da.
2. Sàng lọc HLA-B*15:02 và/hoặc HLA-A*31:01 trước khi sử dụng thuốc chống động kinh có vòng thơm giúp giảm thiểu đáng kể tỷ lệ phản ứng da nặng do thuốc, giá trị dự báo âm tính lên tới 98,3%. Phương pháp sàng lọc sử dụng Realtime PCR được thực hiện nhanh, chi phí thấp, có độ tin cậy cao và có thể áp dụng được ở nhiều cơ sở y tế.
3. Cần thêm các nghiên cứu lớn hơn để đánh giá vai trò của TCR trong dự báo phản ứng da nặng do thuốc chống động kinh.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI VÀ HẠN CHẾ CỦA LUẬN ÁN

Nghiên cứu của chúng tôi là một trong những nghiên cứu được thực hiện với cỡ mẫu lớn với đối tượng nghiên cứu là trẻ em mắc bệnh động kinh tại Việt Nam. Ghi nhận tỷ lệ mang alen HLA-B*15:02, HLA-A*31:01 ở trẻ em mắc bệnh lý động kinh. Phân tích được tỷ lệ những nhóm thuốc có nguy cơ dị ứng cao với các trẻ em mắc bệnh lý động kinh có mang alen HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01.

Bước đầu giải trình tự và phân tích các phản ứng gen liên quan tới phản ứng da do dị ứng thuốc và phân tích đặc điểm gen của thụ thể tế bào T trên đối tượng bệnh nhi động kinh. Nghiên cứu này sẽ là tiền đề để các nghiên cứu tiếp theo được thực hiện và góp phần đưa ra những khuyến cáo trong lựa chọn thuốc cho bệnh nhân động kinh, cũng như giúp bệnh nhân mang alen HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 có cơ hội được sử dụng thuốc một cách an toàn hơn.

Tuy nhiên nghiên cứu cũng còn một số hạn chế: Nghiên cứu chỉ được thực hiện tại một cơ sở y tế, do đó chưa có đầy đủ tính đại diện cho các vùng miền khác nhau.

Đối với mục tiêu 1, nghiên cứu được thực hiện hồi cứu nên các xét nghiệm sàng lọc HLA-A*31:01 và HLA-B*15:02 chưa được thực hiện đầy đủ ở 100% bệnh nhân nghiên cứu.

Đối với mục tiêu 2, do vấn đề về đạo đức nghiên cứu, nên những trẻ được xét nghiệm HLA-B*15:02 hoặc HLA-A*31:01 dương tính sẽ không được chỉ định sử dụng các nhóm thuốc chống động kinh có vòng thơm, vì vậy đó cũng là hạn chế trong việc tính giá trị dự báo dương tính SCAR do thuốc trên những bệnh nhân có mang gen.

Đối với mục tiêu 3, cỡ mẫu nghiên cứu khá khiêm tốn do điều kiện về kinh tế và đòi hỏi kỹ thuật cao trong quá trình thực hiện.

NHỮNG CÔNG BỐ LIÊN QUAN TỚI LUẬN ÁN

1. **Khiem Van Nguyen** , Quang Van Vu, Mai Hoang Tran, Huy Quoc Nguyen, Chi Quynh Le, Bang Cam Thi Dang, Hieu Chi Chu, and Dinh Van Nguyen (2023), Overlapping Stevens-Johnson Syndrome and DRESS Syndrome Caused by Phenobarbital: A Vietnamese Case Report, *Global Pediatric Health* (Q2), Volume 10: 1–9, DOI: 0.1177/2333794X231216556

2. **Nguyễn Văn Khiêm**, Vũ Văn Quang, Nguyễn Văn Đĩnh (2023), Đặc điểm lâm sàng của phản ứng da liên quan đến thuốc chống động kinh ở trẻ em, *Tạp chí Y học Việt Nam*, Số 527, Tr(48-55)

3. **Nguyễn Văn Khiêm**, Vũ Văn Quang, Nguyễn Văn Đĩnh (2023), Mối liên quan giữa HLA-B*15:02 và HLA-A*31:01 với các phản ứng da do thuốc chống động kinh ở trẻ em Việt Nam, *Tạp chí Y học Việt Nam*, Số 527, Tr(140-146)

4. **Nguyễn Văn Khiêm**, Lê Thị Minh Hương, Vũ Văn Quang, Nguyễn Văn Đĩnh (2023), Mẫn cảm chéo và phản ứng da liên quan tới thuốc chống động kinh có vòng thơm, *Tạp chí Nhi Khoa*, Tập 16, số 1, 2023, Tr(22-26)

5. **Khiem Van Nguyen** (2023), Cutaneous adverse reactions to antiepileptic drugs in Vietnam national children's hospital 2015-2022, The abstract for Poster presentation at The Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (APAAACI) 2023 in Singapore.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kuyucu S. and Caubet J.-C. (2018). Hypersensitivity Reactions to Antiepileptic Drugs in Children: Epidemiologic, Pathogenetic, Clinical, and Diagnostic Aspects. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **6(6)**, 1879-1891.e1.
2. Guerrini R. (2006). Epilepsy in children. *The Lancet*, **367(9509)**, 499–524.
3. Arif H., Buchsbaum R., Weintraub D., et al. (2007). Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology*, **68(20)**, 1701–1709.
4. Mockenhaupt M., Messenheimer J., Tennis P., et al. (2005). Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology*, **64(7)**, 1134–1138.
5. Roujeau J.C. and Stern R.S. (1994). Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*, **331(19)**, 1272–1285.
6. Duong T.A., Valeyrie-Allanore L., Wolkenstein P., et al. (2017). Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet*, **390(10106)**, 1996–2011.
7. Dibek Misirlioglu E., Guvenir H., Bahceci S., et al. (2017). Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions in Pediatric Patients: A Multicenter Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*, **5(3)**, 757–763.
8. Nguyen D.V., Vidal C., Chu H.C., et al. (2016). Validation of a novel real-time PCR assay for detection of HLA-B*15:02 allele for prevention of carbamazepine - Induced Stevens-Johnson syndrome/ Toxic Epidermal Necrolysis in individuals of Asian ancestry. *Hum Immunol*, **77(12)**, 1140–1146.

9. Man C.B.L., Kwan P., Baum L., et al. (2007). Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*, **48(5)**, 1015–1018.
10. Ozeki T., Mushiroda T., Yowang A., 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. *Hum Mol Genet*, **20(5)**, 1034–1041.
11. McCormack M., Alfirevic A., Bourgeois S., et al. (2011). HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med*, **364(12)**, 1134–1143.
12. Wei C.-Y., Chung W.-H., Huang H.-W., et al. (2012). Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, **129(6)**, 1562-1569.e5.
13. Grover S. and Kukreti R. (2014). HLA alleles and hypersensitivity to carbamazepine: an updated systematic review with meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*, **24(2)**, 94–112.
14. Nguyen D.V., Chu H.C., Nguyen D.V., et al. (2015). HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in Vietnamese. *Asia Pac Allergy*, **5(2)**, 68–77.
15. Pan R.-Y., Chu M.-T., Wang C.-W., et al. (2019). Identification of drug-specific public TCR driving severe cutaneous adverse reactions. *Nat Commun*, **10(1)**, 3569.
16. Edwards I.R. and Aronson J.K. (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, **356(9237)**, 1255–1259.

17. Coleman J.J. and Pontefract S.K. (2016). Adverse drug reactions. *Clin Med (Lond)*, **16**(5), 481–485.
18. Pichler W.J. (2003). Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*, **139**(8), 683–693.
19. Chung W.-H., Wang C.-W., and Dao R.-L. (2016). Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol*, **43**(7), 758–766.
20. Park J.S. and Suh D.I. (2020). Drug Allergy in Children: What Should We Know?. *Clin Exp Pediatr*, **63**(6), 203–210.
21. Dispenza M.C. (2019). Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc*, **40**(6), 470–473.
22. Knowles S.R., Shapiro L.E., and Shear N.H. (1999). Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf*, **21**(6), 489–501.
23. Handoko K.B., van Puijenbroek E.P., Bijl A.H., et al. (2008). Influence of chemical structure on hypersensitivity reactions induced by antiepileptic drugs: the role of the aromatic ring. *Drug Saf*, **31**(8), 695–702.
24. Wang X.-Q., Shi X.-B., Au R., et al. (2011). Influence of chemical structure on skin reactions induced by antiepileptic drugs--the role of the aromatic ring. *Epilepsy Res*, **94**(3), 213–217.
25. Jerina D.M. and Daly J.W. (1974). Arene oxides: a new aspect of drug metabolism. *Science*, **185**(4151), 573–582.
26. Brown C.E., Smith G.D., and Coniglione T. (1997). Anticonvulsant hypersensitivity: an unfortunate case of triple exposure to phenytoin. *J Fam Pract*, **45**(5), 434–437.
27. Bellón T. (2019). Mechanisms of Severe Cutaneous Adverse Reactions: Recent Advances. *Drug Saf*, **42**(8), 973–992.

28. Nguyen D.V., Vidal C., Chu H.C., et al. (2019). Human leukocyte antigen-associated severe cutaneous adverse drug reactions: from bedside to bench and beyond. *Asia Pac Allergy*, **9(3)**, e20.
29. Roujeau J.-C., Haddad C., Paulmann M., et al. (2014). Management of nonimmediate hypersensitivity reactions to drugs. *Immunol Allergy Clin North Am*, **34(3)**, 473–487, vii.
30. Pinto Gouveia M., Gameiro A., Coutinho I., et al. (2016). Overlap between maculopapular exanthema and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms among cutaneous adverse drug reactions in a dermatology ward. *British Journal of Dermatology*, **175(6)**, 1274–1283.
31. Oakley A.M. and Krishnamurthy K. (2022). Stevens Johnson Syndrome. *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
32. Schwartz R.A., McDonough P.H., and Lee B.W. (2013). Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol*, **69(2)**, 173.e1–13; quiz 185–186.
33. Van Batavia J.P., Chu D.I., Long C.J., et al. (2017). Genitourinary involvement and management in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Pediatr Urol*, **13(5)**, 490.e1-490.e7.
34. Lee H.Y., Walsh S.A., and Creamer D. (2017). Long-term complications of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): the spectrum of chronic problems in patients who survive an episode of SJS/TEN necessitates multidisciplinary follow-up. *Br J Dermatol*, **177(4)**, 924–935.

35. Shanbhag S.S., Chodosh J., Fathy C., et al. (2020). Multidisciplinary care in Stevens-Johnson syndrome. *Ther Adv Chronic Dis*, **11**, 2040622319894469.
36. Pannu B.S., Egan A.M., and Iyer V.N. (2016). Phenytoin induced Steven-Johnson syndrome and bronchiolitis obliterans - case report and review of literature. *Respir Med Case Rep*, **17**, 54–56.
37. White K.D., Abe R., Ardern-Jones M., et al. (2018). SJS/TEN 2017: Building Multidisciplinary Networks to Drive Science and Translation. *J Allergy Clin Immunol Pract*, **6(1)**, 38–69.
38. Sassolas B., Haddad C., Mockenhaupt M., et al. (2010). ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther*, **88(1)**, 60–68.
39. Francesca M., Carlo C., Silvia C., et al. (2019). Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in children. *Acta Biomed*, **90(Suppl 3)**, 66–79.
40. Bocquet H., Bagot M., and Roujeau J.C. (1996). Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg*, **15(4)**, 250–257.
41. Kardaun S.H., Sekula P., Valeyrie-Allanore L., et al. (2013). Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*, **169(5)**, 1071–1080.
42. Sasidharanpillai S., Ajithkumar K., Jishna P., et al. (2022). RegiSCAR DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) Validation Scoring System and Japanese Consensus Group Criteria for Atypical Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DiHS): A Comparative Analysis. *Indian Dermatol Online J*, **13(1)**, 40–45.

43. Halevy S (2019). Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *Advances in Diagnosis and Management of Cutaneous Adverse Drug Reactions: Current and Future Trends*. Springer, 105–122.
44. Howell W.M., Carter V., and Clark B. (2010). The HLA system: immunobiology, HLA typing, antibody screening and crossmatching techniques. *J Clin Pathol*, **63(5)**, 387–390.
45. Shiina T., Hosomichi K., Inoko H., et al. (2009). The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet*, **54(1)**, 15–39.
46. Eberhardt B. (2019). Histocompatibility: Piecing together the immunotherapy puzzle. PromoCell, <<https://promocell.com/cells-in-action/histocompatibility-piecing-together-the-immunotherapy-puzzle/>>, accessed: 11/15/2023.
47. Wesley B. (2019). Middleton's Allergy: Principles and Practice. Ninth Edition, Elsevier.
48. Westover J.B., Sweeten T.L., Benson M., et al. (2011), *Immune Dysfunction in Autism Spectrum Disorder*, IntechOpen.
49. Choo S.Y. (2007). The HLA System: Genetics, Immunology, Clinical Testing, and Clinical Implications. *Yonsei Med J*, **48(1)**, 11–23.
50. Mak T.W., Saunders M.E., and Jett B.D. (2014). Chapter 8 - The T Cell Receptor: Proteins and Genes. *Primer to the Immune Response Second Edition*. Second Edition, Academic Cell, Boston, 181–196.
51. Wucherpfennig K.W., Gagnon E., Call M.J., et al. (2010). Structural biology of the T-cell receptor: insights into receptor assembly, ligand recognition, and initiation of signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, **2(4)**, a005140.

52. Wong W.K., Leem J., and Deane C.M. (2019). Comparative Analysis of the CDR Loops of Antigen Receptors. *Front Immunol*, **10**, 2454.
53. Clambey E.T., Davenport B., Kappler J.W., et al. (2014). Molecules in medicine mini review: the $\alpha\beta$ T cell receptor. *J Mol Med (Berl)*, **92(7)**, 735–741.
54. Murphy K. and Weaver (2016), *Janeway's Immunobiology*, Garland Science.
55. Sewell A.K. (2012). Why must T cells be cross-reactive?. *Nat Rev Immunol*, **12(9)**, 669–677.
56. Mason D. (1998). A very high level of crossreactivity is an essential feature of the T-cell receptor. *Immunol Today*, **19(9)**, 395–404.
57. Yin Y. and Mariuzza R.A. (2009). The multiple mechanisms of T cell receptor cross-reactivity. *Immunity*, **31(6)**, 849–851.
58. Schrijvers R., Gilissen L., Chiriac A.M., et al. (2015). Pathogenesis and diagnosis of delayed-type drug hypersensitivity reactions, from bedside to bench and back. *Clin Transl Allergy*, **5**, 31.
59. Lê Văn Khang and Phan Quang Đoàn *Tình hình dị ứng thuốc tại khoa Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai trong 10 năm (1981-1990)*, Tạp chí Y học Việt Nam.
60. Lương Đức Dũng (2015), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của hội chứng Stevens - Johnson và Lyell*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội, Việt Nam.
61. Phillips E.J., Sukasem C., Whirl-Carrillo M., et al. (2018). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for HLA Genotype and Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*, **103(4)**, 574–581.

62. Chung W.-H., Hung S.-I., Hong H.-S., et al. (2004). Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*, **428(6982)**, 486.
63. Sukasem C., Chaichan C., Nakkrut T., et al. (2018). Association between HLA-B Alleles and Carbamazepine-Induced Maculopapular Exanthema and Severe Cutaneous Reactions in Thai Patients. *J Immunol Res*, **2018**, 2780272.
64. Hoa B.K., Hang N.T.L., Kashiwase K., et al. (2008). HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 alleles and haplotypes in the Kinh population in Vietnam. *Tissue Antigens*, **71(2)**, 127–134.
65. Que T.N., Khanh N.B., Khanh B.Q., et al. (2022). Allele and Haplotype Frequencies of HLA-A, -B, -C, and -DRB1 Genes in 3,750 Cord Blood Units From a Kinh Vietnamese Population. *Front Immunol*, **13**, 875283.
66. Trần Quang Tuyền (2022), *Khảo sát mối liên quan giữa HLA-B*1502 với phản ứng da trên bệnh nhân động kinh*, Luận Án Tiến Sĩ Y học, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.
67. Nguyễn Đoàn Thủy (2022). Dị 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. *Tạp Chí Y học Việt Nam*.
68. Duvic M., Reisner E.G., Dawson D.V., et al. (1983). HLA-B15 association with erythema multiforme. *J Am Acad Dermatol*, **8(4)**, 493–496.
69. Lonjou C., Thomas L., Borot N., et al. (2006). A marker for Stevens-Johnson syndrome ...: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J*, **6(4)**, 265–268.
70. Genin E., Chen D.-P., Hung S.-I., et al. (2014). HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*, **14(3)**, 281–288.

71. Amstutz U., Ross C.J.D., Castro-Pastrana L.I., et al. (2013). HLA-A 31:01 and HLA-B 15:02 as genetic markers for carbamazepine hypersensitivity in children. *Clin Pharmacol Ther*, **94**(1), 142–149.
72. McCormack M., Urban T.J., Shianna K.V., et al. (2012). Genome-wide mapping for clinically relevant predictors of lamotrigine- and phenytoin-induced hypersensitivity reactions. *Pharmacogenomics*, **13**(4), 399–405.
73. Chen C.-B., Hsiao Y.-H., Wu T., et al. (2017). Risk and association of HLA with oxcarbazepine-induced cutaneous adverse reactions in Asians. *Neurology*, **88**(1), 78–86.
74. Zhou P., Zhang S., Wang Y., et al. (2016). Structural modeling of HLA-B*1502/peptide/carbamazepine/T-cell receptor complex architecture: implication for the molecular mechanism of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Biomol Struct Dyn*, **34**(8), 1806–1817.
75. Ko T.-M., Chung W.-H., Wei C.-Y., et al. (2011). Shared and restricted T-cell receptor use is crucial for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, **128**(6), 1266-1276.e11.
76. Bastuji-Garin S., Rzany B., Stern R.S., et al. (1993). Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*, **129**(1), 92–96.
77. Kardaun S.H., Mockenhaupt M., and Roujeau J.-C. (2014). Comments on: DRESS syndrome. *J Am Acad Dermatol*, **71**(5), 1000-1000.e2.
78. Sidoroff A., Halevy S., Bavinck J.N., et al. (2001). Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)--a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol*, **28**(3), 113–119.

79. Zhang J., Li X., Su Y., et al. (2018). Association between HLA gene polymorphism and cutaneous adverse reactions caused by antiepileptic drugs. *Exp Ther Med*, **15**(4), 3399–3403.
80. Artika I.M., Dewi Y.P., Nainggolan I.M., et al. (2022). Real-Time Polymerase Chain Reaction: Current Techniques, Applications, and Role in COVID-19 Diagnosis. *Genes (Basel)*, **13**(12), 2387.
81. Mackay I.M. (2004). Real-time PCR in the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Infect*, **10**(3), 190–212.
82. Kralik P. and Ricchi M. (2017). A Basic Guide to Real Time PCR in Microbial Diagnostics: Definitions, Parameters, and Everything. *Front Microbiol*, **8**, 108.
83. Tạ Thành Văn (2010), *PCR và một số kỹ thuật y sinh học phân tử*, Nhà xuất bản Y học.
84. Babraham Bioinformatics - FastQC A Quality Control tool for High Throughput Sequence Data. <<https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>>, accessed: 01/12/2024.
85. Chen S., Zhou Y., Chen Y., et al. (2018). fastp: an ultra-fast all-in-one FASTQ preprocessor. *Bioinformatics*, **34**(17), i884–i890.
86. Kim D., Paggi J.M., Park C., et al. (2019). Graph-based genome alignment and genotyping with HISAT2 and HISAT-genotype. *Nat Biotechnol*, **37**(8), 907–915.
87. Liao Y., Smyth G.K., and Shi W. (2014). featureCounts: an efficient general purpose program for assigning sequence reads to genomic features. *Bioinformatics*, **30**(7), 923–930.
88. Love M.I., Huber W., and Anders S. (2014). Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol*, **15**(12), 550.

89. Esmaeilzadeh H., Farjadian S., Alyasin S., et al. (2019). Epidemiology of Severe Cutaneous Adverse Drug Reaction and Its HLA Association among Pediatrics. *Iran J Pharm Res*, **18(1)**, 506–522.
90. Yang C.-Y., Dao R.-L., Lee T.-J., et al. (2011). Severe cutaneous adverse reactions to antiepileptic drugs in Asians. *Neurology*, **77(23)**, 2025–2033.
91. Park C.S., Kang D.Y., Kang M.G., et al. (2019). Severe Cutaneous Adverse Reactions to Antiepileptic Drugs: A Nationwide Registry-Based Study in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res*, **11(5)**, 709–722.
92. Chong K.W., Chan D.W.S., Cheung Y.B., et al. (2014). Association of carbamazepine-induced severe cutaneous drug reactions and HLA-B*1502 allele status, and dose and treatment duration in paediatric neurology patients in Singapore. *Arch Dis Child*, **99(6)**, 581–584.
93. Oh H.L., Kang D.Y., Kang H.-R., et al. (2019). Severe Cutaneous Adverse Reactions in Korean Pediatric Patients: A Study From the Korea SCAR Registry. *Allergy Asthma Immunol Res*, **11(2)**, 241–253.
94. Nguyễn Minh Hoàng (2020), *Tổn thương mắt ở bệnh nhân có hội chứng Stevens - Johnson và Lyell do dị ứng thuốc*, Luận Văn Thạc Sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội, Việt Nam.
95. Balakirski G. and Merk H.F. (2017). Cutaneous allergic drug reactions: update on pathophysiology, diagnostic procedures and differential diagnosis. *Cutan Ocul Toxicol*, **36(4)**, 307–316.
96. Hirsch L.J., Arif H., Nahm E.A., et al. (2008). Cross-sensitivity of skin rashes with antiepileptic drug use. *Neurology*, **71(19)**, 1527–1534.
97. Kim J.Y., Lee J., Ko Y.-J., et al. (2013). Multi-indication carbamazepine and the risk of severe cutaneous adverse drug reactions in Korean elderly patients: a Korean health insurance data-based study. *PLoS One*, **8(12)**, e83849.

98. Schmidt D. and Sachdeo R. (2000). Oxcarbazepine for Treatment of Partial Epilepsy: A Review and Recommendations for Clinical Use. *Epilepsy Behav*, **1(6)**, 396–405.
99. Paulmann M. and Mockenhaupt M. (2017). Fever in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Pediatric Cases: Laboratory Work-up and Antibiotic Therapy. *Pediatr Infect Dis J*, **36(5)**, 513–515.
100. Owen C.E. and Jones J.M. (2021). Recognition and Management of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions (Including Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis). *Med Clin North Am*, **105(4)**, 577–597.
101. 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 Sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội, Việt Nam.
102. Du Clos T.W. (2000). Function of C-reactive protein. *Ann Med*, **32(4)**, 274–278.
103. Kim H.-I., Kim S.-W., Park G.-Y., et al. (2012). Causes and Treatment Outcomes of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in 82 Adult Patients. *Korean J Intern Med*, **27(2)**, 203–210.
104. Chen Y.-C., Chang C.-Y., Cho Y.-T., et al. (2013). Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective cohort study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol*, **68(3)**, 459–465.
105. Shiohara T., Iijima M., Ikezawa Z., et al. (2007). The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *British Journal of Dermatology*, **156(5)**, 1083–1084.

106. Shiohara T. and Kano Y. (2017). Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management. *Expert Opin Drug Saf*, **16(2)**, 139–147.
107. Fernández T.D., Canto G., and Blanca M. (2009). Molecular mechanisms of maculopapular exanthema. *Curr Opin Infect Dis*, **22(3)**, 272–278.
108. Schneider J.A. and Cohen P.R. (2017). Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures. *Adv Ther*, **34(6)**, 1235–1244.
109. Noguera-Morel L., Hernández-Martín Á., and Torrelo A. (2014). Cutaneous drug reactions in the pediatric population. *Pediatr Clin North Am*, **61(2)**, 403–426.
110. St John J., Ratushny V., Liu K.J., et al. (2017). Successful Use of Cyclosporin A for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Three Children. *Pediatr Dermatol*, **34(5)**, 540–546.
111. Khalili B. and Bahna S.L. (2006). Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, **97(3)**, 272–280; quiz 281–283, 320.
112. Kirchhof M.G., Miliszewski M.A., Sikora S., et al. (2014). Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol*, **71(5)**, 941–947.
113. Gonzalez-Galarza F.F., Christmas S., Middleton D., et al. (2011). Allele frequency net: a database and online repository for immune gene frequencies in worldwide populations. *Nucleic Acids Res*, **39(Database issue)**, D913-919.

114. Chang C.-C., Too C.-L., Murad S., et al. (2011). Association of HLA-B*1502 allele with carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in the multi-ethnic Malaysian population. *Int J Dermatol*, **50(2)**, 221–224.
115. Gragert L., Madbouly A., Freeman J., et al. (2013). Six-locus high resolution HLA haplotype frequencies derived from mixed-resolution DNA typing for the entire US donor registry. *Hum Immunol*, **74(10)**, 1313–1320.
116. Ikeda N., Kojima H., Nishikawa M., et al. (2015). Determination of HLA-A, -C, -B, -DRB1 allele and haplotype frequency in Japanese population based on family study. *Tissue Antigens*, **85(4)**, 252–259.
117. Nguyen D.V., Anderson J., Vidal C., et al. (2022). The utility of surrogate markers in predicting HLA alleles associated with adverse drug reactions in Vietnamese. *Asian Pac J Allergy Immunol*, **40(2)**, 134–140.
118. Hung S.-I., Chung W.-H., Jee S.-H., et al. (2006). Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics*, **16(4)**, 297–306.
119. Lochareonkul C., Loplumlert J., Limotai C., et al. (2008). Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. *Epilepsia*, **49(12)**, 2087–2091.
120. Wang Q., Zhou J., Zhou L., et al. (2011). Association between HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions in Han people of southern China mainland. *Seizure*, **20(6)**, 446–448.

121. Wu X.T., Hu F.Y., An D.M., et al. (2010). Association between carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions and the HLA-B*1502 allele among patients in central China. *Epilepsy Behav*, **19(3)**, 405–408.
122. Hsiao Y.-H., Hui R.C.-Y., Wu T., et al. (2014). Genotype-phenotype association between HLA and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions: strength and clinical correlations. *J Dermatol Sci*, **73(2)**, 101–109.
123. May T.W., Korn-Merker E., and Rambeck B. (2003). Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinet*, **42(12)**, 1023–1042.
124. Hung S.-I., Chung W.-H., Liu Z.-S., et al. (2010). Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. *Pharmacogenomics*, **11(3)**, 349–356.
125. Hu F., Wu X., An D., et al. (2011). Pilot association study of oxcarbazepine-induced mild cutaneous adverse reactions with HLA-B*1502 allele in Chinese Han population. *Seizure*, **20(2)**, 160–162.
126. Shi Y.-W., Min F.-L., Liu X.-R., et al. (2011). Hla-B alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in the Han Chinese population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, **109(1)**, 42–46.
127. Devi K. (2018). The association of HLA B*15:02 allele and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis induced by aromatic anticonvulsant drugs in a South Indian population. *Int J Dermatol*, **57(1)**, 70–73.
128. Cheung Y.-K., Cheng S.-H., Chan E.J.M., et al. (2013). HLA-B alleles associated with severe cutaneous reactions to antiepileptic drugs in Han Chinese. *Epilepsia*, **54(7)**, 1307–1314.

129. Amstutz U., Shear N.H., Rieder M.J., et al. (2014). Recommendations for HLA-B*15:02 and HLA-A*31:01 genetic testing to reduce the risk of carbamazepine-induced hypersensitivity reactions. *Epilepsia*, **55**(4), 496–506.
130. Cheng C.-Y., Su S.-C., Chen C.-H., et al. (2014). HLA Associations and Clinical Implications in T-Cell Mediated Drug Hypersensitivity Reactions: An Updated Review. *J Immunol Res*, **2014**, 565320.
131. Dean L. (2012). Carbamazepine Therapy and HLA Genotype. *Medical Genetics Summaries*. National Center for Biotechnology Information (US), Bethesda (MD).
132. Võ Thị Ngọc Hảo, Chu Văn Sơn, Nguyễn Đoàn Thủy, et al. (2023). Đánh giá hiệu quả của xét nghiệm sàng lọc alen HLA-A*31:01 và HLA-B*15:02 bằng kỹ thuật multiplex real-time PCR trong giảm nguy cơ dị ứng thuốc Carbamazepine. *Tạp Chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam*, 36–42.
133. Chen P., Lin J.-J., Lu C.-S., et al. (2011). Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med*, **364**(12), 1126–1133.
134. Li X., Yu K., Mei S., et al. (2015). HLA-B*1502 increases the risk of phenytoin or lamotrigine induced Stevens-Johnson Syndrome/toxic epidermal necrolysis: evidence from a meta-analysis of nine case-control studies. *Drug Res (Stuttg)*, **65**(2), 107–111.
135. Deng Y., Li S., Zhang L., et al. (2018). Association between HLA alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in Asian populations: A meta-analysis. *Seizure*, **60**, 163–171.
136. Edinoff A.N., Nguyen L.H., Fitz-Gerald M.J., et al. (2021). Lamotrigine and Stevens-Johnson Syndrome Prevention. *Psychopharmacol Bull*, **51**(2), 96–114.

137. Dean L. and Kane M. (2012). Phenytoin Therapy and HLA-B*15:02 and CYP2C9 Genotype. *Medical Genetics Summaries*. National Center for Biotechnology Information (US), Bethesda (MD).
138. Kulkantrakorn K., Tassaneeyakul W., Tiamkao S., et al. (2012). HLA-B*1502 strongly predicts carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thai patients with neuropathic pain. *Pain Pract*, **12**(3), 202–208.
139. Shafeng N., Han D., Ma Y., et al. (2021). Association between the HLA-B*1502 gene and mild maculopapular exanthema induced by antiepileptic drugs in Northwest China. *BMC Neurology*, **21**(1), 340.
140. Ksouda K., Affes H., Mahfoudh N., et al. (2017). HLA-A*31:01 and carbamazepine-induced DRESS syndrom in a sample of North African population. *Seizure*, **53**, 42–46.
141. Yip V.L.M. and Pirmohamed M. (2017). The HLA-A*31:01 allele: influence on carbamazepine treatment. *Pharmgenomics Pers Med*, **10**, 29–38.
142. Pan R.-Y., Dao R.-L., Hung S.-I., et al. (2017). Pharmacogenomic Advances in the Prediction and Prevention of Cutaneous Idiosyncratic Drug Reactions. *Clin Pharmacol Ther*, **102**(1), 86–97.
143. Chung W.-H., Pan R.-Y., Chu M.-T., et al. (2015). Oxypurinol-Specific T Cells Possess Preferential TCR Clonotypes and Express Granulysin in Allopurinol-Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Journal of Investigative Dermatology*, **135**(9), 2237–2248.
144. Koning D., Costa A.I., Hasrat R., et al. (2014). In vitro expansion of antigen-specific CD8⁺ T cells distorts the T-cell repertoire. *Journal of Immunological Methods*, **405**, 199–203.

145. Xiong H., Wang L., Jiang M., et al. (2019). Comprehensive assessment of T cell receptor β repertoire in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis patients using high-throughput sequencing. *Mol Immunol*, **106**, 170–177.

PHỤ LỤC

GIẤY XÁC NHẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU CHO BỐ MẸ/ NGƯỜI BẢO TRỢ

Tên nghiên cứu: “PHẢN ỨNG DA NẶNG DO THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH VÀ VAI TRÒ DỰ BÁO CỦA HLA-B*15:02, HLA-A*31:01, THỤ THỂ TẾ BÀO LYMPHO T”

1. Tôi,.....là.....
Đồng ý cho con tôi/ người tôi bảo trợ là:..... tham gia nghiên cứu được mô tả rõ như bản thông tin trên.
2. Tôi xác nhận rằng tôi đã đọc các thông tin tham gia, điều này giải thích lý do tại sao con tôi/người tôi bảo trợ đã được chọn, mục đích của việc nghiên cứu và bản chất và những rủi ro có thể có của các cuộc điều tra, và báo cáo đã giải thích rõ cho tôi và tôi hoàn toàn hài lòng
3. Trước khi ký giấy chấp thuận này, tôi đã có cơ hội hỏi bất kỳ câu hỏi liên quan đến bất kỳ tổn hại về thể chất và tinh thần có thể con tôi/người tôi bảo trợ có thể phải chịu như là hậu quả của sự tham gia này và tôi đã nhận được câu trả lời thỏa đáng.
4. Tôi hiểu rằng tôi có thể / không thể có thể đã bị xóa dữ liệu của tôi và điều này sẽ không ảnh hưởng đến mối quan hệ của con tôi/người tôi bảo trợ với các nhà điều tra.
5. Tôi đồng ý rằng các kết quả của nghiên cứu này được công bố nhưng các thông tin của con tôi/người tôi bảo trợ sẽ được bảo mật.
6. Tôi hiểu rằng nếu tôi có bất cứ câu hỏi nào liên quan đến việc tham gia của tôi, tôi có thể liên lạc với Bác sỹ Nguyễn Văn Khiêm theo số 0968998333
7. Tôi xác nhận rằng tôi nhận được một bản xác nhận tham gia nghiên cứu này.
8. Tôi MUỐN/ KHÔNG MUỐN nhận kết quả của mình (*làm ơn khoanh tròn lựa chọn*).

Khiếu nại có thể được gửi đến Hội đồng đạo đức Bệnh viện Nhi Trung ương hoặc Hội đồng đạo đức Hệ thống y tế Vinmec.

Bố mẹ/người bảo trợ

Ghi rõ họ tên

Ngày

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

PHẢN ỨNG DA NẶNG DO THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH VÀ VAI TRÒ DỰ BÁO CỦA HLA-B*15:02, HLA-A*31:01, THỤ THỂ TẾ BÀO LYMPHO T

Số bệnh án:.....*Năm*.....

A. Hành chính

1. Họ và tên:..... Ngày sinh:.....
2. Tuổi:.....3. Giới tính: Nam Nữ
4. Chiều cao:..... Cân nặng:.....kg Mã BN:.....
5. Địa chỉ:.....
6. Điện thoại:.....
7. Lý do vào viện:.....
8. Tình trạng ra viện: Khỏi hoàn toàn Đỡ/ giảm
 Không đỡ Tử vong

B. Nội dung

I. Tiền sử

1.1. Tiền sử bản thân:

1.1.1. Sản khoa

Con thứ: Psinh: (g) Đủ tháng Non tháng (tuần)

Đẻ thường Đẻ phẫu thuật

1.1.2. Tiền sử dị ứng do thuốc: Có Không

1.1.2.1 Loại thuốc đã gây dị ứng (tên thuốc):.....

1.1.2.2. Loại hình dị ứng thuốc:.....

1.1.3. Tiền sử dị ứng khác:

Dị ứng thức ăn

Dị ứng thời tiết

Viêm mũi dị ứng

Hen phế quản

Viêm Atopy

Loại hình khác:

1.2. Tiền sử dị ứng gia đình

	Loại hình dị ứng	Nguyên nhân dị ứng
Ông/bà (nội/ngoại)		
Cha/mẹ		
Anh/chị/em ruột		

II. Bệnh sử (khai thác bệnh sử dị ứng theo mẫu 25B của tổ chức y tế thế giới)

2.1. Lý do dùng thuốc:.....

2.2. Loại thuốc, liều lượng và hàm lượng các thuốc đã và đang dùng nghi ngờ gây dị ứng

Tên thuốc	Nhóm thuốc	Hàm lượng	Liều lượng
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			

2.3. Đường vào của thuốc:

- Tiêm tĩnh mạch Truyền tĩnh mạch Tiêm bắp
 Uống Bôi ngoài da Khí dung
 Nhỏ mắt, mũi Khác

2.4. Khối lượng thuốc nghi gây dị ứng đã dùng cho tới khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên (bao nhiêu viên/ lọ/ ống/ ml/ tube):.....

2.5. Khoảng thời gian xuất hiện triệu chứng dị ứng đầu tiên sau khi tiếp xúc với thuốc:

- Dưới 30 phút Từ 30 - 60 phút Từ 1 - 6 giờ
 Từ 7 - 12 giờ Từ 12 - 24 giờ Từ 1 - 6 ngày
 Từ 7 - 14 ngày Trên 14 ngày

2.6. Nguồn gốc thuốc:

Theo y lệnh thầy thuốc

Tự điều trị

Nguồn gốc

khác.....

2.7. Lần dị ứng thuốc:

Lần 1

Lần 2

Lần 3

<3 lần

III. Triệu chứng lâm sàng:

3.1. Cơ năng

Sốt: Có, Nhiệt độ:

Không sốt

Triệu chứng	Có	Không
Choáng váng, khó chịu		
Khó thở		
Ho, đau họng		
Buồn nôn, nôn		
Ngứa		
Đau, rát da		
Đau đầu		
Đau bụng		
Rối loạn tiêu hóa		
Chứng sợ ánh sáng		
Đái buốt, đái khó		
Khác		

3.2. Thực thể

❖ Tổn thương da:

Hình thái tổn thương	Có	Không	Ghi chú
“Hình bia bắn”			
Mụn nước			
Bọng nước			
Dát xuất huyết			
Loét trợt da			
Khác			

❖ Diện tích da có bọng nước:

< 10%

10-30%

> 30%

❖ Dấu hiệu Nikolsky: Dương tính (+) / Âm tính (-)

❖ Tổn thương niêm mạc

Loét các hốc tự nhiên	Có	Không	Ghi chú
Mắt			
Miệng			
Bộ phận sinh dục			
Mũi			
Tai			
Hậu môn			

❖ Tổn thương cơ quan nội tạng:

	Có	Không	Ghi chú
Hô hấp			
Tiêu hóa			
Thận, tiết niệu			
Tim mạch			
Thần kinh			

IV. Cận lâm sàng

4.1. Công thức máu:

Chỉ số	Kết quả	Chỉ số	Kết quả
WBC		%BASO	
RBC		%LYM	
HGB		%MONO	
HCT		PLT	
%NEU			
%EO			

4.2. CRP (bình thường CRP huyết thanh < 5 mg/l):.....mg/l

4.3. Sinh hoá máu:

Ure (mmol/l)		Đường (mmol/l)	
Creatinin (μ mol/l)		HbA1C (%)	
GOT (U/l/370C)		Acid uric (μ mol/l)	
GPT (U/l/370C)		Bilirubin toàn phần (mmol/l)	
GGT (U/l/370C)		Bilirubin trực tiếp (mmol/l)	
Cholesterol (mmol/l)		Bilirubin gián tiếp (mmol/l)	
Triglycerid (mmol/l)		Albumin (g/l)	

Nhập viện/ kéo dài thời gian nằm viện

Để lại dị tật

Không nghiêm trọng

VII. Điều trị

1. Số ngày điều trị:.....

2. Thuốc điều trị

- Thuốc chống dị ứng:.....

.....

Corticoid:.....

.....

- IVIG:.....

.....