

Nồng độ hs-CRP trong huyết thanh bệnh nhân dị ứng thuốc tại Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh

Serum level of hs-CRP in patients with drug-induced allergic disorders at Hospital of Dermato-Venereology, Ho Chi Minh City

Châu Văn Trở*, Nguyễn Hữu Hà**,
Trần Ngọc Ánh*

*Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch,
**Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định nồng độ hs-CRP trong huyết thanh và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân dị ứng thuốc. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hàng loạt ca trên 80 bệnh nhân ≥ 18 tuổi, dị ứng thuốc tại Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 8/2015 đến tháng 7/2016. Chẩn đoán bệnh dựa vào lâm sàng kết hợp với tiền căn dùng thuốc. Phân loại dị ứng thuốc dựa vào lâm sàng. Định lượng nồng độ hs-CRP huyết thanh tại Trung tâm Medic. Số liệu được xử lý bằng phần mềm Stata 13.0. **Kết quả:** Nam chiếm 63,7%, tuổi trung bình $33,7 \pm 4,6$ tuổi, nhóm tuổi 20 - 39 tuổi chiếm 52,5%, học vấn $\leq$ cấp III chiếm 71,3%, ở tỉnh chiếm 56,3%. Bệnh nhân tự mua thuốc uống chiếm 75%, thuốc kháng sinh 72,5%. Bệnh nhân xuất hiện triệu chứng đầu tiên sau dùng thuốc từ 1 - 7 ngày chiếm 67,5%. Lâm sàng đa số là hồng ban đa dạng chiếm 26,3%, kể đến là mày đay chiếm 22,5%, hai thể lâm sàng nặng là Stevens-Johnson: 18,7%, TEN: 7,5%. Nồng độ hs-CRP huyết thanh trung bình $28,92 \pm 8,6$ mg/dl. Nồng độ hs-CRP ở các thể nặng như TEN, Stevens-Johnson tăng cao hơn các thể còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** Nồng độ hs-CRP tăng cao ở bệnh nhân dị ứng thuốc, đặc biệt là các dạng lâm sàng nặng của dị ứng thuốc như TEN và Stevens-Johnson.

Từ khóa: Hs-CRP, dị ứng thuốc.

Summary

Objective: To determine serum level of high-sensitivity C-reaction protein (hs-CRP) and its association with some clinical characteristics in patients with drug-induced allergic disorders. **Subject and method:** Serial cases report, 80 patients aged 18 years and older with drug-induced allergic disorder were enrolled from August 2015 to July 2016 at Hospital of Dermato-Venereology, Ho Chi Minh City. Diagnosis was base on history of drug intake and clinical symptoms. The classification of drug allergic reactions was based on clinical features. Determination of serum concentration of hs-CRP was performed at Medic Center. For statistical analysis we used STATA ver. 13.0 software. **Result:** 63.7% of the patients were males, the mean age was 33.7 ± 4.6 years, the age bracket from 20 to 39 years old was 52.5%, The majority of patients with less than or equal a high school education accounted for 71.3%. More than half of patients (56.3%) were in the provinces. Self-medication was found to be 75% for patients with drug allergic reactions, antibiotics 72.5%. Patients appeared some initial symptoms from 1 - 7 days after drug use accounted for 67.5%. Majority of clinical features were erythema multiforme 26.3% and urticaria 22.5%. Two severe clinical forms were Steven-Johnson Syndrom (SJS) 18.7% and

Ngày nhận bài: 24/2/2020, ngày chấp nhận đăng: 27/2/2020

Người phản hồi: Châu Văn Trở; Email: trochauvan@gmail.com - Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) 7.5%. The serum levels of hs-CRP (mean $\pm$ SE) were 28.92 ± 8.6 mg/dl. The serum levels of hs-CRP in severe forms such as SJS, TEN were higher than other forms. This difference was statistically significant. *Conclusion:* The serum levels of hs-CRP have been found to be significant increased in patients with drug allergic reactions, especially in severe clinical forms such as SJS and TEN.

Keywords: Hs-CRP, drug-induced allergic disorders.

1. Đặt vấn đề

Dị ứng thuốc là vấn đề thường gặp trong da liễu, xảy ra ở nhiều mức độ khác nhau, từ mức độ nhẹ như ngứa, phát ban trên da cho đến các trường hợp nặng, có thể đe dọa tính mạng như sốc phản vệ hoặc các phản ứng trên da nghiêm trọng như hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN)... Trước đây dị ứng thuốc chiếm khoảng 2,5 - 3% dân số đến nay tỷ lệ này tăng lên 7 - 8% và có xu hướng ngày càng tăng nhiều hơn [2]. Phát hiện sớm các dấu hiệu lâm sàng, các tổn thương da đặc trưng những xét nghiệm liên quan đến dị ứng thuốc nhằm chẩn đoán, theo dõi và hạn chế các biến chứng nguy hiểm cho bệnh nhân.

CRP (C- Reactive protein: Protein phản ứng C), là một yếu tố chỉ điểm nhạy nhất của viêm, sự phóng thích histamine và sự tổn thương của các cơ quan [5], [7]. Khi có phản ứng viêm, sự phóng thích histamine hay sự tổn thương của các cơ quan, nồng độ CRP tăng. Nhờ sự tiến bộ của kỹ thuật, qua xét nghiệm hs-CRP (High sensitivity C- Reactive protein: CRP độ nhạy cao) có thể phát hiện CRP ở giới hạn rất thấp, từ 0,1 - 0,2mg/dl. Bên cạnh đó, còn có một số nghiên cứu cho thấy CRP tăng rất cao trong những trường hợp dị ứng thuốc nhất là những trường hợp dị ứng thuốc nặng như SJS hay TEN (CRP > 150mg/l) [8], [6], [7]. Ở Việt Nam, chưa thấy có nghiên cứu nào về nồng độ hs-CRP và dị ứng thuốc, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Xác định nồng độ hs-CRP trong huyết thanh và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân dị ứng thuốc.*

2. Đối tượng và phương pháp

Nghiên cứu hàng loạt ca trên 80 bệnh nhân $\geq$ 18 tuổi, dị ứng thuốc tại Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 8/2015 đến tháng 7/2016. Chẩn đoán bệnh dựa vào lâm sàng kết hợp với tiền

căn dùng thuốc. Phân loại dị ứng thuốc dựa vào lâm sàng. Định lượng nồng độ hs-CRP huyết thanh tại Trung tâm Medic bằng phương pháp ELISA. Số liệu được xử lý bằng phần mềm Stata 13.0.

3. Kết quả

3.1. Một số đặc điểm dịch tễ

Tuổi: Trung bình $33,7 \pm 14,6$ tuổi, nhỏ nhất 18 tuổi, lớn nhất 72 tuổi, nhóm tuổi thường gặp nhất 20 - 39 tuổi, chiếm 52,5%.

Giới: Nam chiếm 63,7%.

Nghề nghiệp: Công nhân: 28,7%, học sinh sinh viên: 26,3%, công nhân viên: 15%, nội trợ: 7,5%, hưu trí: 7,6%, khác: 12,5%.

Trình độ học vấn: Trung học phổ thông: 71,3%, cao đẳng: 18,7%, đại học: 7,5%, sau đại học: 2,5%.

Nơi ở: Thành phố Hồ Chí Minh: 43,7%, các tỉnh: 56,3%.

Loại thuốc dị ứng: Giảm đau, hạ sốt: 21,3%, kháng sinh: 72,5%, thuốc khác: 6,2%.

3.2. Đặc điểm lâm sàng của mẫu nghiên cứu

Các thể lâm sàng dị ứng thuốc

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo thể lâm sàng của dị ứng thuốc (n = 80)

Thể lâm sàng	n	Tỷ lệ %
Đỏ da toàn thân	7	8,75
TEN	6	7,50
Hội chứng Stevens-Johnson	15	18,75
Hồng ban đa dạng	21	26,25
Hồng ban sắc tố cố định	6	7,5
Mày đay	18	22,50

Phù Quincke	7	8,75
Tổng	80	100,00

Nhận xét: Thể lâm sàng thường gặp nhất là hồng ban đa dạng (26,25%), tiếp theo là mày đay (22,5%) và SJS (18,75%) các thể lâm sàng khác thì có tỷ lệ thấp hơn.

Tổn thương niêm mạc

Bảng 2. Phân bố bệnh nhân theo sự tổn thương niêm mạc (n = 80)

Tổn thương niêm mạc	n	Tỷ lệ %
Có	35	43,75
Không	45	56,25
Tổng	80	100,00

Nhận xét: Bệnh nhân bị dị ứng thuốc mà không có tổn thương niêm mạc chiếm tỷ lệ cao hơn (56,25%), bệnh nhân dị ứng thuốc có tổn thương niêm mạc 43,75%.

3.3. Nồng độ hs-CRP

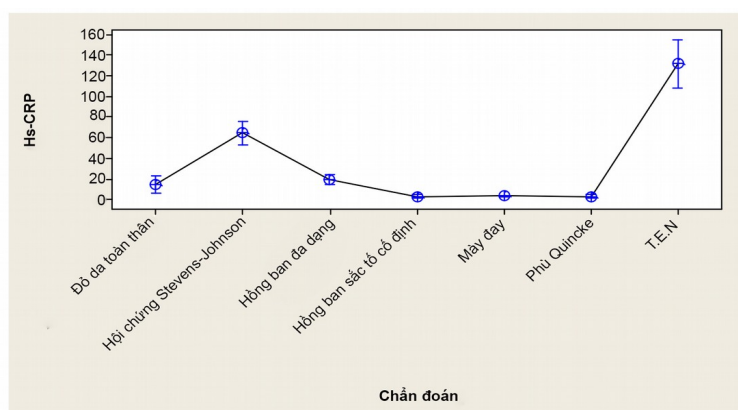
Nồng độ hs-CRP

Bảng 3. Nồng độ hs-CRP trong huyết thanh của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

	Nhỏ nhất	$\bar{X} \pm SD$	Lớn nhất
Nồng độ hs-CRP (mg/dl)	0,06	$28,92 \pm 8,6$	167

Nhận xét: Nồng độ hs-CRP trung bình là $28,92 \pm 8,6$ mg/dl.

Nồng độ hs-CRP trong các thể lâm sàng dị ứng thuốc



Biểu đồ 1. Nồng độ hs-CRP với các thể lâm sàng dị ứng thuốc

Nhận xét: Trong các thể lâm sàng dị ứng thuốc, nồng độ trung bình trong hội chứng hoại tử thượng bì nhiễm độc là cao nhất (131,15mg/dl), tiếp đó là hội chứng Stevens-Johnson (63,76mg/dl), kế tiếp là hồng ban đa dạng (19,02mg/dl) và đỏ da toàn thân (13,76mg/dl) các thể lâm sàng còn lại thì có nồng độ trung bình hs-CRP thấp hơn nhiều.

Mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP với tình trạng dị ứng thuốc

Bảng 4. Tương quan nồng độ hs-CRP với độ nặng dị ứng thuốc

Mức độ dị ứng thuốc	n	Nồng độ trung bình hs-CRP (mg/dl)	p
---------------------	---	-----------------------------------	---

Nặng ^(*)	21	83,01	0,000
Nhẹ ^(**)	59	9,67	
Tổng	80	28,92	

(*): TEN và Stevens-Johnson, (**): Các thể lâm sàng còn lại.

Nhận xét: Nồng độ trung bình hs-CRP trong nhóm dị ứng thuốc mức độ nặng tăng rất cao (83,01mg/dl) so với nhóm dị ứng thuốc mức độ nhẹ (9,67mg/dl) sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,000$.

4. Bàn luận

Các phản ứng có hại do thuốc nói chung và dị ứng thuốc nói riêng, hiện nay vẫn là vấn đề thời sự của ngành y tế. Ở nước ta, hàng năm danh mục thuốc tân dược ngày càng dài thêm với nhiều loại biệt dược mới xuất hiện trên thị trường. Việc người bệnh có thể tự đi mua thuốc điều trị cho mình hay cho người thân mà không cần có sự tư vấn của cán bộ y tế, các thuốc tân dược có thể mua được mọi lúc, mọi nơi với mọi chủng loại mà không cần có đơn thuốc đang diễn ra hàng ngày trên mọi miền đất nước. Điều đó khiến cho các tai biến do sử dụng thuốc ngày càng có xu hướng gia tăng. Thuốc tân dược giống như con dao hai lưỡi, bất cứ loại thuốc nào ngoài tác dụng phòng và chữa bệnh thì chúng còn có thể gây ra những tai biến.

4.1. Một số đặc điểm dịch tễ

Theo kết quả nghiên cứu cho thấy, bệnh nhân thấp tuổi nhất là 18 tuổi, bệnh nhân cao tuổi nhất là 72 tuổi. Cụ thể, độ tuổi dưới 20 tuổi là 15%, độ tuổi từ 20 - 39 tuổi là 52,50%, độ tuổi từ 40 - 59 tuổi là 26,25% và trên 60 tuổi là 6,25%. Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của một số tác giả khác, theo Nguyễn Năng An, tỷ lệ bệnh nhân dị ứng ở nhóm tuổi dưới 20 là 23,70%, độ tuổi từ 20 - 39 tuổi là 38,09%, độ tuổi từ 40 - 59 tuổi là 29,53% và độ tuổi trên 60 tuổi là 7,2% [2]. Theo Lê Văn Khang, tỷ lệ bệnh nhân dị ứng ở nhóm tuổi dưới 20 tuổi là 17,30%, độ tuổi từ 20 - 39 tuổi là 35,10%, độ tuổi từ 40 - 59 tuổi là 23,20% và độ tuổi trên 60 tuổi là 6,10% [1]. Kết quả nghiên cứu này cho thấy bệnh

nhân nam chiếm tỷ lệ 63,75%. Tỷ lệ này khác với những nghiên cứu khác. Theo nghiên cứu của Lê Văn Khang, tỷ lệ dị ứng thuốc ở nam là 45,15% [1]. Theo nghiên cứu của Nguyễn Văn Đoàn tỷ lệ dị ứng thuốc ở nam là 47,50% [3].

4.2. Biểu hiện lâm sàng

Mặc dù biểu hiện lâm sàng của dị ứng thuốc rất đa dạng và phong phú, chúng ta hầu như không thể dự đoán trước được các biểu hiện lâm sàng khi có tình trạng dị ứng thuốc xảy ra. Trong nghiên cứu này biểu hiện da do dị ứng thuốc thường gặp nhất là hồng ban đa dạng chiếm 26,25%, biểu hiện da do dị ứng thuốc ít gặp nhất là hội chứng hoại tử thượng bì nhiễm độc chiếm 7,50%, kết quả nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu của Phạm Công Chính biểu hiện da do dị ứng thuốc thường gặp nhất cũng là hồng ban đa dạng chiếm 25,71%, biểu hiện da do dị ứng thuốc ít gặp nhất là hội chứng hoại tử thượng bì nhiễm độc chiếm 3,81% [4]. Dị ứng thuốc không chỉ biểu hiện tổn thương da đơn thuần, mà đây là tình trạng nhiễm độc toàn thân, vì vậy ngoài biểu hiện tổn thương trên da bệnh nhân còn có tổn thương trên niêm mạc, tổn thương thận, tổn thương gan... Trong nghiên cứu này ngoài biểu hiện tổn thương trên da, cũng ghi nhận được tổn thương ở niêm mạc với tỷ lệ là 43,75%. Kết quả nghiên cứu này tương đối phù hợp với nghiên cứu của Phạm Công Chính trong đó tỷ lệ tổn thương ở niêm mạc ở dị ứng thuốc là 35,24% [4].

4.3. Nồng độ hs-CRP trong huyết thanh bệnh nhân dị ứng thuốc

Nồng độ trung bình của hs-CRP của 80 bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu tăng rất cao ($28,92 \pm 8,6$ mg/dl) so với trị số bình thường (< 5 mg/dl). Kết quả nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu của Hye-In Kim và cộng sự [6], của Linda Bertram [8]. Nồng độ hs-CRP trung bình trong nhóm dị ứng thuốc mức độ nặng (83,01mg/dl) tăng cao hơn rất

nhiều so với nồng độ Hs-CRP trung bình trong nhóm dị ứng thuốc mức độ nhẹ (9,67mg/dl). Sự khác biệt này có ý nghĩa về mặt thống kê với $p=0,000$. Điều này có thể được lý giải như sau: Đối với những dạng lâm sàng dị ứng thuốc mức độ nặng như SJS hay TEN thì nhiều các cơ quan trong cơ thể bị tổn thương như da, niêm mạc... đồng thời mức độ tổn thương da của dị ứng thuốc mức độ nặng cũng trầm trọng hơn dị ứng thuốc mức độ nhẹ, sự tổn thương các mô và cơ quan càng nhiều làm cho nồng độ CRP càng tăng cao [8].

5. Kết luận

Nồng độ hs-CRP trung bình ở bệnh nhân dị ứng thuốc là $28,92 \pm 8,6\text{mg/d}$ và có mối liên quan với mức độ bệnh.

Tài liệu tham khảo

1. Lê Văn Khang (1994) *Góp phần nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán đặc hiệu dị ứng do kháng sinh tại Khoa Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai Hà Nội những năm 1981-1990*. Luận án Phó tiến sĩ khoa Y-Dược, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Nguyễn Năng An, Lê Văn Khang, Nguyễn Văn Cường và cộng sự (2003) *Tình hình dị ứng do thuốc ở nước ta, đề xuất những biện pháp can thiệp*. Đề tài cấp Bộ Y tế.
3. Nguyễn Văn Đoàn (1996) *Góp phần nghiên cứu dị ứng thuốc tại Khoa Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai*. Luận án Phó tiến sĩ, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. Phạm Công Chính (2010) *Nghiên cứu tổn thương da, test phát hiện thuốc gây dị ứng và một số xét nghiệm trước, sau điều trị bệnh nhân dị ứng thuốc*. Luận án Tiến sĩ y khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. Irving K, John EV, and Henry G (1982) *C-Reactive protein and the plasma protein response to tissue injury*. Annals of the New York Academy of Sciences, Corpus ID: 35141184.
6. Hye-In Kim, Shin-Woo Kim, Ga-Young Park (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.
7. Lin RY et al (2001) *Interleukin 6 and C-reactive protein levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study*. Ann Allergy Asthma Immunol 87(5): 412-416.
8. Linda Bertram et al (2009) *Neopterin and C-reactive protein in the course of Stevens-Johnson syndrome*. Acta Derm Venereol 89(3): 285-287.