

MẮN CẢM CHÉO VÀ PHẢN ỨNG DA LIÊN QUAN TỚI THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH CÓ VÒNG THƠM

Nguyễn Văn Khiêm^{1,2}, Lê Thị Minh Hương^{1,3},
Vũ Văn Quang², Nguyễn Văn Đĩnh^{2,3}

¹Bệnh viện Nhi Trung ương

²Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

³Bệnh viện Đa khoa quốc tế Vinmec Times City

TÓM TẮT

Động kinh là một bệnh lý hay gặp của hệ thần kinh. Tỷ lệ bệnh nhân động kinh ước tính khoảng 1% dân số. Các thuốc chống động kinh (AEDs - antiepileptic drugs) giúp kiểm soát tốt các cơn động kinh, tuy nhiên một số phản ứng quá mẫn với AEDs cũng đã được ghi nhận. Các tác dụng phụ của AEDs gồm có các biểu hiện sớm (buồn ngủ, chóng mặt, các biểu hiện ở dạ dày ruột, thậm chí làm co giật nặng lên) và các biểu hiện muộn (các đợt loạn thần, các rối loạn hành vi, trầm cảm, suy giảm nhận thức, loãng xương, giảm bạch cầu). Các phản ứng trên da thuộc nhóm các biểu hiện sớm, từ các phản ứng nhẹ như phát ban da (MPE), tới các phản ứng da nặng (SCARs) bao gồm Hội chứng Steven-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), phản ứng với thuốc có triệu chứng toàn thân có tăng bạch cầu ái toan (DRESS) và ban mụn mủ cấp tính toàn thân (AGEP).

Việc sử dụng các thuốc chống động kinh có vòng thơm (aromatic) như Carbamazepine, Oxcarbazepine, Phenytoin, Phenobarbital, Lamotrigine, Primidone và Zonisamide thường có liên quan tới phát ban trên da và các triệu chứng, dấu hiệu khác của quá mẫn do thuốc. Bệnh nhân bị phản ứng dị ứng hoặc quá mẫn với AEDs có tỷ lệ mẫn cảm chéo cao (40-80%), điều này gợi ý rằng cần tránh các thuốc chống động kinh có cấu trúc hóa học tương đồng ở những quần thể có nguy cơ cao.

Từ khóa: mẫn cảm chéo, phản ứng da, thuốc chống động kinh có vòng thơm.

CROSS-REACTIVITY SENSITIVE AND CUTANEOUS ADVERSE REACTION ASSOCIATED WITH AROMATIC ANTIEPILEPTIC DRUGS

Epilepsy is a disease common in the nervous system. The prevalence of epilepsy is estimated at 1% of the population. Antiepileptic drugs (AEDs) provide good control of seizures, but some hypersensitivity reactions to AEDs have also been reported. Side effects of AEDs include early manifestations (drowsiness, dizziness, gastrointestinal symptoms, even worsening of convulsions) and late manifestations (psychotic episodes, behavioral disturbances, depression, cognitive impairment, osteoporosis, leukopenia). Cutaneous adverse reactions that fall under the category of early manifestations, ranging from mild reactions such as skin rashes (MPE), to severe cutaneous adverse reactions (SCARs) include Steven-Johnson Syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), symptomatic systemic drug reactions with eosinophilia (DRESS) and acute systemic pustular rash (AGEP).

Nhận bài: 15-12-2022; Chấp nhận: 10-02-2023

Người chịu trách nhiệm: Nguyễn Văn Khiêm

Email: khiemnv@nch.gov.vn

Địa chỉ: Bệnh viện Nhi Trung ương; Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

The use of aromatic antiepileptic drugs such as Carbamazepine, Oxcarbazepine, Phenytoin, Phenobarbital, Lamotrigine, Primidone and Zonisamide are often associated with skin rash and other symptoms and signs of drug hypersensitivity. Patients with allergic reactions or hypersensitivity to AEDs have a higher incidence cross-sensitization is high (40-80%), which suggests that chemically structure similar antiepileptic drugs should be avoided in high-risk populations.

Keyword: Cross-reactivity sensitive, cutaneous adverse reaction, aromatic antiepileptic drugs.

I. 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. AED được phân loại theo các thể hệ:

Bảng 1. Các thể lâm sàng của dị ứng thức ăn (phân loại theo cơ chế bệnh sinh)

Thể hệ	Khoảng thời gian sử dụng	Tên thuốc
Một	Hơn 100 năm	Benzodiazepines, carbamazepine, ethosuximide, phenobarbital, phenytoin, primidone, valproate
Hai	≥ 20 năm	Felbamate, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine pregabalin, tiagabine, topiramate, vigabatrin, zonisamide
Ba	< 10 năm	Eslicarbazepine, lacosamide, perampnol, retigabine, rufinamide, stiripentol

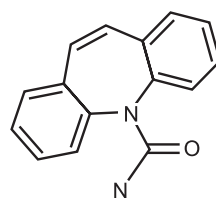
Năm 1912, phenobarbital là thuốc đầu tiên được sử dụng và thuốc nằm trong nhóm thuốc chống động kinh thể hệ một. Các thuốc nhóm này được chuyển hóa ban đầu tại gan thông qua cytochrome P450 (CYP), liên quan đến isotype và có nguy cơ gây các tác dụng không mong muốn tiềm tàng trên chức năng gan.

Thể hệ thứ hai của thuốc được đưa vào điều trị bệnh trong hơn 20 năm và ít tác dụng bất lợi hơn. Các thuốc nhóm này hầu hết được chuyển hóa qua thận và do đó làm giảm nguy cơ tương tác với các thuốc khác được chuyển hóa qua gan.

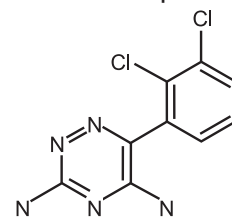
Thuốc thể hệ ba mới được ra mắt gần đây, bởi vậy, dữ liệu về các tác dụng không mong muốn của nhóm này còn hạn chế.

Trong cả ba nhóm trên có chứa các AED được chuyển hóa bằng cách hydroxyl hóa vòng thơm (aromatic) (ví dụ, phenytoin, primidone, zonisamide, carbamazepine, lamotrigine, phenobarbital, felbamate và oxcarbazepine) và do đó, được gọi là AED vòng thơm. Trong một tỷ lệ nhỏ các cá thể, sự chuyển hóa của các hợp chất này dẫn đến sự tích tụ của các chất chuyển hóa bất lợi được gọi là arene oxit. Ở một số ít cá thể (16/100.000 người), AED vòng thơm có khả năng

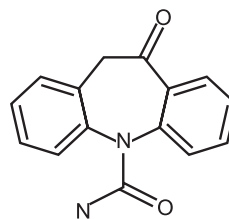
gây viêm gan qua trung gian miễn dịch nghiêm trọng. Nhóm thuốc này còn gây ra các phản ứng da nặng (SCARs), đặc biệt là carbamazepine.



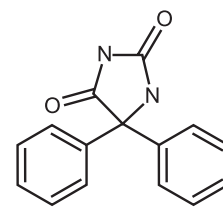
Carbamazepine



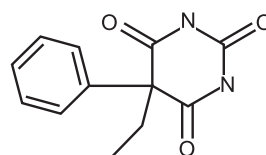
Lamotrigine



Oxcarbazepine



Phenytoin



Phenobarbital

Hình 1. Cấu trúc hóa học của các thuốc chống động kinh có vòng thơm

II. PHẢN ỨNG DA DO THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH

Biểu hiện trên da là đặc trưng thường gặp nhất của phản ứng quá mẫn với AEDs và có thể từ ban dạng mề đay nhẹ/ ban dát sẩn cho tới phản ứng nặng đe dọa tính mạng như DRESS, SJS và TEN với tỷ lệ tử vong khoảng 10%.

Nếu tính tỷ lệ chung của các triệu chứng thì phát ban có liên quan tới AEDs xuất hiện trên 16% số bệnh nhân, và 1/10,000 bệnh nhân có thể bị phản ứng da nặng do thuốc. Đa số các trường hợp bị phản ứng da nặng (trên 90%) xảy ra trong 2 tháng đầu dùng AEDs.

Cơ chế tại sao AEDs gây ra phản ứng da nặng do thuốc đến nay vẫn chưa được hiểu rõ. Một trong những giả thuyết được ủng hộ nhất là do các AEDs có cấu trúc chứa vòng thơm có thể tạo thành dạng trung gian arene oxit. 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. Các chất trung gian gây độc trong chuyển hóa các thuốc chống động kinh có thể tích lũy và trực tiếp gây ra chết tế bào, hoặc như là prohaptens gắn với tế bào T kích hoạt đáp ứng miễn dịch. Giả thuyết này ban đầu dựa trên các báo cáo trường hợp ngẫu nhiên và các thí nghiệm in-vitro. 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 AEDs và các phản ứng trên da. AEDs có thể gây ra phản ứng dị ứng thông qua mô hình hapten hoặc mô hình tương tác dược lý (mô hình p-i).

Các nghiên cứu dược động học cho thấy những typ kháng nguyên bạch cầu người (HLA) lớp I có mối liên quan rõ ràng với phản ứng da nặng do thuốc và liên quan cụ thể tới loại thuốc gây bệnh, kiểu phản ứng, và chủng tộc. Dựa trên đặc điểm và thời gian phản ứng, diễn biến lâm sàng của quá mẫn có vẻ theo cơ chế miễn dịch. Cũng có bằng chứng cho rằng biến đổi dược động học trong chuyển hóa sinh học của thuốc có thể có vai trò gây ra những tác dụng không

mong muốn này. Tuy nhiên, cần nhấn mạnh rằng, cơ chế của HSS được cho là bao gồm sự suy giảm hoặc bất thường của enzym epoxide hydroxylase- enzym giải độc các chất chuyển hóa của các amin thơm của thuốc chống động kinh, kết hợp với sự tái hoạt động của vi rút herpes và khuynh hướng ở chủng tộc có kháng nguyên bạch cầu người đặc trưng.

Giả thuyết "hapten" trong quá mẫn nặng do thuốc đã được thay thế bởi những khám phá về vai trò của HLA tham gia trình diện thuốc gây bệnh hoặc các chất chuyển hóa thuốc hoạt hóa tế bào T. Để lý giải cho các phản ứng da muộn do thuốc, người ta nêu ra quan điểm về dược học - miễn dịch, thừa nhận rằng sự gắn kết trực tiếp và không liên kết cộng hóa trị giữa thuốc với các thụ thể của tế bào T (TCR) và phân tử HLA gây ra miễn dịch do thuốc. Đáp ứng độc tế bào trong SJS/TEN được tạo ra do sự nhận diện thuốc gây bệnh của phân tử HLA lớp I khởi phát quá trình hoạt hóa tế bào T, kết quả là phát triển một quần thể tế bào T CD8+ gây độc tế bào ở da. Mối liên quan chặt chẽ giữa HLA-B*15:02 với CBZ cũng như HLA-B*58:01 với allopurinol ủng hộ cho quan điểm SJS/TEN do thuốc là sự miễn dịch hạn chế bởi HLA. Chung và cộng sự đã xác nhận các peptid có ái lực cao với HLA-B*15:02, giúp nhận diện CBZ, gắn trên các tế bào trình diện kháng nguyên. Ngoài tế bào T gây độc, SJS/TEN còn có sự tham gia của tế bào NK. CTLs và NK là những tế bào chính trong các tổn thương da của SJS/TEN. Ngoài ra, các protein gắn với HLA lớp I có chất kích hoạt (thụ thể KAR- kích hoạt diệt) hoặc ức chế (thụ thể KIR- ức chế diệt) chức năng ly giải tế bào để kiểm soát tế bào NK. Nassif và cs đã chỉ ra sự thâm nhiễm CTLs và NK trong tổn thương da ở bệnh nhân TEN. Chung và cộng sự cũng đã tiến hành nghiên cứu về granulysin, chất tiết của tế bào CTLs và NK, là yếu tố quyết định quá trình chết của tế bào keratin trong SJS/TEN. Theo những cơ chế miễn dịch sinh lý bệnh được đưa ra trong SJS/TEN, giả thuyết chính là tế bào keratin chết ở ạt do trung gian tế bào T. Có 3 chuỗi phản ứng hóa sinh đã được thừa nhận là tác nhân cơ bản: tương tác Fas-FasL, perforin granzyme B và granulysin.

III. MẮN CẢM CHÉO GIỮA CÁC THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH CÓ VÒNG THƠM

Trong các phản ứng dị ứng thuốc, mẫn cảm chéo là một vấn đề quan trọng cần được quan tâm. Khi bệnh nhân dị ứng với một loại thuốc nào đó thì họ có thể gặp những phản ứng tương tự với các thuốc khác có thành phần hóa học hoặc các sản phẩm chuyển hóa gần tương đương liên quan đến loại thuốc từng gây ra dị ứng.

Mẫn cảm chéo của các thuốc chống động kinh có vòng thơm có thể được lý giải bởi “thuyết hapten” hoặc tương tác dược lý. Các nghiên cứu gần đây cho thấy mối liên quan giữa alen HLA-B*15:02 và phản ứng chéo của các thuốc chống động kinh có vòng thơm. Bệnh nhân bị phản ứng dị ứng hoặc quá mẫn với AEDs có tỷ lệ dị ứng chéo cao (40-80%). Nguy cơ nổi ban tăng lên gấp 3 đến 4 lần nếu bệnh nhân có tiền sử phát ban khi dùng một hoặc nhiều thuốc chống động kinh khác. Các thay đổi dược động học trong

chuyển hóa sinh học của thuốc có thể có vai trò trong những phản ứng không mong đợi này. Điều này gợi ý rằng cần tránh các thuốc chống động kinh tương ứng ở những quần thể có nguy cơ đặc biệt, chú ý chuẩn độ liều và theo dõi cẩn thận đáp ứng lâm sàng và, nếu có thể, theo dõi xét nghiệm để giảm thiểu các biến chứng nặng nề của những phản ứng riêng biệt.

Locharernkul và cs. đã báo cáo 3 bệnh nhân có MPE gây ra bởi cả Carbamazepin và Phenytoin, trong đó 2 ca có HLA-B*15:02 dương tính. Wang và cs. báo cáo 2 bệnh nhân có phản ứng chéo với AEDs thơm là 2 phụ nữ người Hán có HLA-B*15:02 dương tính. Tuy nhiên, bệnh nhân bị SJS/TEN khi điều trị với một AEDs có bị một đợt SJS/TEN khác khi chuyển sang AEDs khác không thì còn chưa rõ ràng. Nguy cơ bị các phản ứng da nặng do thuốc có liên quan tới Lamotrigien đã được báo cáo là cao hơn một cách rõ rệt khi điều trị đồng thời với Valproic Acid.

Bảng 1. Mô tả mẫn cảm chéo giữa một số thuốc chống động kinh có vòng thơm

		Tỷ lệ phát ban với thuốc chống động kinh						
		Phát ban	%n	CBZ	LTG	OXC	PB	PHT
CBZ	Có	8,3% (62/745)		20% (10/50)	33% (5/15)	26,7% (8/30)	57,6% (34/59)	9,1% (1/11)
	Không	91,7% (683/745)		7,7% (28/366)	2,6% (2/76)	3,3% (4/120)	17,5% (47/268)	4,1% (3/174)
LTG	Có	8,9% (77/864)	26,3% (10/38)		20% (3/15)	7,7% (1/13)	38,9% (14/36)	11,8% (2/17)
	Không	91,1% (787/864)	10,8% (40/378)		4,9% (5/103)	6,5% (8/124)	16,4% (60/365)	8,3% (8/96)
OXC	Có	5,0% (10/201)	71,4% (5/7)	37,5% (3/8)		0% (0/4)	33,3% (3/9)	0% (0/1)
	Không	95,0% (191/201)	11,9% (10/84)	10,9% (12/110)		8,6% (3/35)	14,9% (11/74)	14,0% (6/43)
PB	Có	6,2% (17/276)	66,7% (8/12)	11,1% (1/9)	0% (0/3)		53,3% (8/15)	0% (0/5)
	Không	93,8% (259/276)	15,9% (22/138)	9,4% (12/128)	11,1% (4/36)		21,1% (33/156)	12,5% (3/24)
PHT	Có	11,9% (85/716)	42% (34/81)	18,9% (14/74)	21,4% (3/14)	19,5% (8/41)		21,4% (3/14)
	Không	88,1% (631/715)	10,2% (25/246)	6,7% (22/327)	8,7% (6/69)	5,4% (7/130)		9,8% (5/51)
ZNS	Có	6,9% (12/174)	25% (1/4)	0% (0/10)	0% (0/6)	0% (0/3)	37,5% (3/8)	
	Không	93,1% (162/174)	12,3% (10/81)	1,0% (1/101)	2,6% (1/38)	19,2% (5/26)	19,3% (11/57)	
Bất kỳ ban do AEDs nào khác	Có	269/1875	35,8% (48/134)	19,8% (26/131)	18,6% (8/43)	15,1% (11/73)	43% (49/114)	14,3% (6/42)
	Không	1606/1875	0,9% (1/115)	7,8% (57/733)	4,4% (7/158)	6,9% (14/203)	13,8% (83/602)	6,1% (8/132)
≥ 2 AEDs có ban	Có	72/1875	64,0% (16/25)	25,9% (7/27)	27,3% (3/11)	24,0% (6/25)	53,8% (14/26)	20,0% (2/10)
	Không	1803/1875	0,9% (1/115)	7,8% (57/733)	4,4% (7/158)	6,9% (14/203)	13,8% (83/602)	6,1% (8/132)
Ban dị ứng không do AEDs	Có	290/1875	36% (30/82)	16,1% (26/161)	13,7% (4/29)	17,9% (7/39)	38,8% (40/103)	16,7% (1/6)
	Không	1585/1875	2,2% (3/131)	6,1% (43/701)	4,5% (6/131)	3,9% (7/179)	7,9% (46/579)	3,6% (4/110)

Tỷ lệ mẫn cảm chéo giữa các AEDs thơm (CBZ, LTG, OXC, PHT, PB) được cho là xảy ra ở 40–58% bệnh nhân. Cụ thể tỷ lệ mẫn cảm chéo giữa CBZ và PHT, CBZ và PB có mối liên hệ chặt chẽ nhất. Cần có thêm các nghiên cứu và theo dõi liên quan tới LTG và các AEDs khác. Mẫn cảm chéo giữa CBZ, PHT và PB có thể được giải thích bởi “giả thuyết hapten” gợi ý các con đường trao đổi chất và miễn dịch tạo ra phát ban đối với các AEDs này. CBZ, PHT và PB được chuyển hóa thành các chất chuyển hóa arene oxide nhờ các enzym cytochrom P450 ở gan. Những chất chuyển hóa này, nếu không được giải độc nhanh chóng, sẽ hình thành hapten, gây ra các phản ứng gây độc tế bào hoặc miễn dịch biểu hiện dưới dạng phát ban trên da. Sự biến đổi dược động học có thể là nguyên nhân dẫn đến khuynh hướng xảy ra các phản ứng như vậy. Có bằng chứng cho thấy các tế bào T đặc hiệu với CBZ có thể tồn tại trong máu ngoại vi của những bệnh nhân quá mẫn cảm nhiều năm sau khi các triệu chứng lâm sàng dị ứng đợt cấp đã được điều trị.

IV. KẾT LUẬN

Các thuốc chống động kinh có vòng thơm, đặc biệt là CBZ thường gây các phản ứng phụ, một số trong đó có thể gây nguy hiểm tới tính mạng. Tuy nhiên một số phản ứng tổn thương da nặng có thể dự báo bằng việc xét nghiệm allen HLA đặc hiệu trước khi sử dụng thuốc. Việc sử dụng các thuốc động kinh có vòng thơm như CBZ, PHT, OXC, PB, primidone, zonisamide và LTG thường có liên quan tới phát ban và các triệu chứng khác của quá mẫn do thuốc với tỷ lệ phản ứng chéo cao (40-80%). Khuynh hướng di truyền và các chất trung gian miễn dịch đều có vai trò quan trọng trong quá mẫn với thuốc chống động kinh. Xem xét việc xét nghiệm allen HLA đặc hiệu với quần thể trước sử dụng một số AEDs có vòng thơm trên quần thể có nguy cơ cao, chú ý về liều lượng, có thể sử dụng bắt đầu với liều thấp và tăng dần để giảm thiểu các nguy cơ phản ứng da nặng, theo dõi cẩn thận đáp ứng

lâm sàng và các chỉ số xét nghiệm nếu có, có thể làm giảm các biến chứng nặng nề của phản ứng bất lợi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D et al.** Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology* 2007;68:1701–1709. doi: 10.1212/01.wnl.0000261917.83337.db.
2. **Zaccara G, Franciotta D, Perucca E.** Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007;48:1223–1244. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01041.x.
3. **Błaszczak B, Lasoń W, Czuczwar SJ.** Antiepileptic drugs and adverse skin reactions: An update. *Pharmacological reports* 2015;67(3):426–434. doi: 10.1016/j.pharep.2014.11.009.
4. **Mullan KA, Anderson A, Illing PT et al.** HLA-associated antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions. *HLA* 2019;93(6):417–435. doi: 10.1111/tan.13530
5. **Hyson C, Sadler M.** Cross sensitivity of skin rashes with antiepileptic drugs. *Can J Neurol Sci* 1997;24(3):245–249. doi: 10.1017/s0317167100021880.
6. **Sukasem C, Sririttha S, Chaichan C et al.** Spectrum of cutaneous adverse reactions to aromatic antiepileptic drugs and human leukocyte antigen genotypes in Thai patients and meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2021;21(6):682–690. doi: 10.1038/s41397-021-00247-3.
7. **Shuen-lu Hung, Wen-Hung Chung, Zhi-Sheng Liu et al.** Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. *Pharmacogenomics* 2010;11(3):349–356. doi:10.2217/pgs.09.162

8. **Ram Mani, Catherine Monteleone, Peter C. Schalock** *et al.* Rashes and other hypersensitivity reactions associated with antiepileptic drugs: A review of current literature. *Seizure* 2019;71:270-278. doi: 10.1016/j.seizure.2019.07.015.
9. **Wei Wang, Fa-Yun Hu, Xin-Tong Wu** *et al.* Genetic susceptibility to the cross-reactivity of aromatic antiepileptic drugs-induced cutaneous adverse reactions. *Epilepsy Research* 2014;108(6):1041-1045. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.03.017.