

PHÁT BAN DÁT SẴN DO CELECOXIB VỚI TEST ÁP DA DƯƠNG TÍNH

Vũ Thùy Linh^{1,✉}, Chu Chí Hiếu², Vũ Thị Hằng²
Nguyễn Như Nguyệt²

¹Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID) là một nhóm thuốc thường gây ra phản ứng dị ứng và giả dị ứng trên da. Celecoxib đại diện cho nhóm thuốc Coxib có tác dụng ức chế chọn lọc cyclooxygenase 2 (COX-2). Thuốc này có liên quan đến một số trường hợp phản ứng da nặng do thuốc và phát ban dát sần (maculopapular exantheas/MPE). Chúng tôi trình bày một trường hợp phát ban dát sần do celecoxib, được chẩn đoán bằng test áp da trên bệnh nhân nữ 39 tuổi, không có tiền sử dị ứng. Bệnh nhân đến phòng khám ngoại trú của chúng tôi với phát ban dát sần tập trung ở thân mình sau 9 ngày sử dụng celecoxib và các loại thuốc khác. Bệnh nhân được điều trị bằng methylprednisolone và thuốc kháng histamin. Các triệu chứng biến mất sau 2 tuần ngừng thuốc. Xét nghiệm test áp da được thực hiện sau đợt phản ứng với thuốc bốn tuần. Để tránh kết quả dương tính giả do kích ứng, thử nghiệm test áp da được thực hiện với celecoxib pha loãng ở nồng độ 5% và 10% trong petrolatum. Cả hai miếng dán celecoxib ở 2 nồng độ này đều cho kết quả dương tính sau 48 và 96 giờ. Do đó, test áp da với nồng độ thích hợp rất quan trọng trong việc xác định chất gây dị ứng nghi ngờ.

Từ khóa: Dị ứng thuốc, dị ứng celecoxib, NSAID, test áp da, phát ban dát sần.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thuốc chống viêm không steroid (nonsteroidal anti-inflammatory drugs/NSAID) là một nhóm thuốc được sử dụng phổ biến trong thực hành lâm sàng, ít gây dị ứng, chủ yếu gây ra phản ứng giả dị ứng trên da. Các thuốc nhóm coxib ức chế ưu tiên chọn lọc cyclooxygenase-2 (COX-2) ngày càng được sử dụng rộng rãi, celecoxib đại diện cho nhóm thuốc mới. Tuy nhiên, một số báo cáo cho thấy nhóm thuốc này có liên quan đến một số trường hợp có phản ứng quá mẫn chậm do thuốc, trong đó có kiểu hình phát ban dát sần (maculopapular exantheas).¹⁻⁸ Chúng tôi trình bày một trường hợp phát ban dát sần do celecoxib, được chẩn đoán bằng test áp da. Việc thực hiện test áp da phải đúng nồng

độ để tránh gây ra phản ứng dương tính giả do kích ứng da với thuốc. Ca bệnh giúp chúng ta có thêm dữ liệu về các phản ứng dị ứng do celecoxib gây ra và làm rõ cách tiếp cận chẩn đoán và điều trị phù hợp cho bệnh nhân.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Bệnh nhân nữ, 39 tuổi, không có tiền sử bản thân và gia đình về dị ứng. Bệnh nhân đến phòng khám ngoại trú của chúng tôi với phát ban dạng dát sần ở thân mình, không có tổn thương niêm mạc, sau 9 ngày điều trị viêm khớp cùng chậu, viêm cơ thắt lưng, rối loạn tiền đình với celecoxib 200 mg x 2 lần/ngày và các thuốc khác như Ultracet, eperison hydrochloride, Inflapain, esomeprazol, Betasers, Glupain forte. Bệnh nhân không sốt, hạch ngoại vi không sờ thấy. Các tế bào máu ngoại vi, transaminase và chức năng thận bình thường. Bệnh nhân được điều trị bằng methylprednisolone và thuốc kháng histamin. Các triệu chứng biến

Tác giả liên hệ: Vũ Thùy Linh

Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

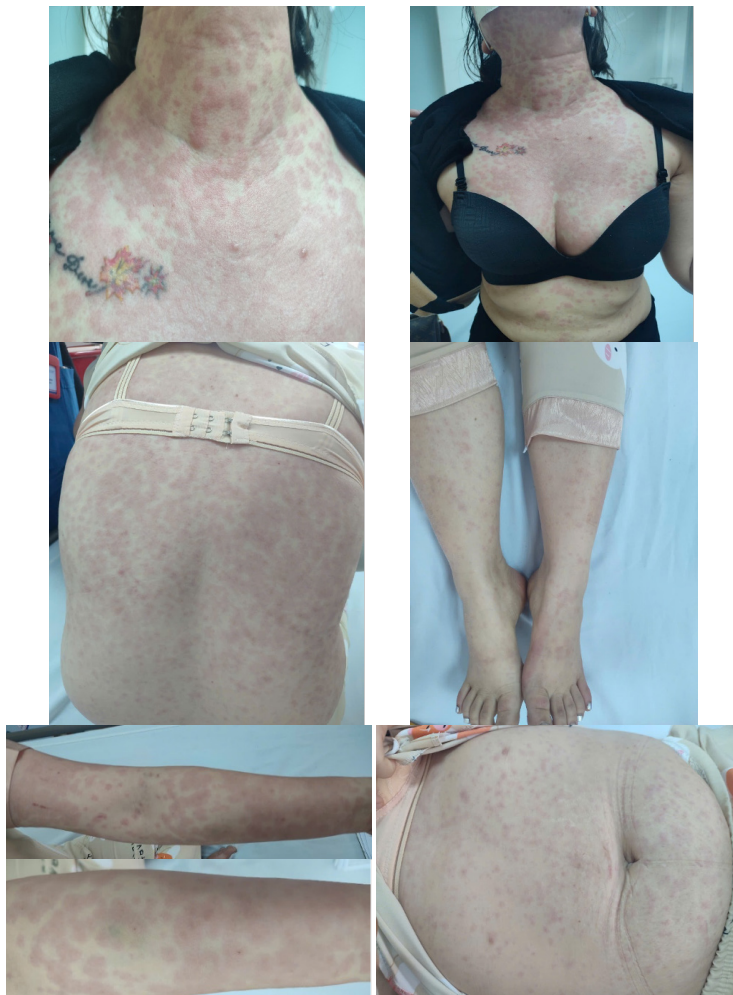
Email: vulinhmu@gmail.com

Ngày nhận: 19/09/2024

Ngày được chấp nhận: 29/10/2024

mất sau 2 tuần ngừng thuốc. Bốn tuần sau đợt quá mẫn, test áp da được thực hiện ở lượng với các thuốc gồm celecoxib, etoricoxib, meloxicam, esomeprazole, Ultracet, Inflapain, Betasers, Glupain forte. Kết quả test áp da được đọc theo tiêu chuẩn của nhóm nghiên cứu viêm da tiếp xúc quốc tế (International Contact Dermatitis Research Group/ICDRG). Trong tiêu chuẩn chẩn đoán của ICDRG, kết quả test áp da được chia thành năm mức độ: âm tính, nghi ngờ, dương tính yếu, dương tính mạnh, dương tính rất mạnh.^{9,10} Ở bệnh nhân của chúng tôi, cả hai vị trí celecoxib 5% và celecoxib 10% đều cho kết quả dương tính yếu với ban đỏ, thâm nhiễm và sẩn ở thời điểm

48 và 96 giờ. Để pha được hỗn hợp celecoxib 10%, chúng tôi pha một viên celecoxib 200mg ở dạng bột mịn vào dung dịch Petrolatum vừa đủ để đạt tổng khối lượng 2g. Quan sát kỹ để đảm bảo bột không bị vón cục. Từ dung dịch trên, chúng tôi lấy 1g celecoxib 10% pha vào 1g petrolatum, sau đó khuấy đều ta được hỗn hợp celecoxib 5%. Miếng dán etoricoxib và các loại thuốc khác cho kết quả âm tính, và test kích thích đường uống với etoricoxib đã được thực hiện nhằm tìm thuốc giảm đau thay thế cho bệnh nhân. Chúng tôi không quan sát thấy bất kỳ phản ứng dị ứng nào trong quá trình test kích thích với etoricoxib và trong những ngày tiếp theo.¹¹⁻¹⁴



Hình 1. Phát ban dát sẩn ở bệnh nhân



Hình 2. Thử nghiệm test áp da dương tính với celecoxib ở nồng độ 5% và 10% trong petrolatum

III. BÀN LUẬN

Các thuốc NSAID thường gây ra phản ứng giả dị ứng trên lâm sàng và các nghiên cứu gần đây cho thấy tỉ lệ dị ứng NSAID tuýp nhanh cao hơn so với kháng sinh. Việc sử dụng thuốc NSAID ức chế chọn lọc COX-2 có thể làm giảm phản ứng giả dị ứng do thuốc và làm giảm tác dụng phụ của thuốc lên dạ dày, tuy nhiên, nhóm coxib có thể gây ra những phản ứng quá mẫn chậm do thuốc. Theo thống kê y văn, cho tới nay, các phản ứng quá mẫn chậm do các thuốc NSAID không thường gặp và các phản ứng do celecoxib gây ra mới được báo cáo dưới dạng các ca lâm sàng.

Phát ban dát sẩn (MPE) là những phát ban đỏ dạng sẩn dát và là phản ứng da lành tính phổ biến nhất liên quan tới thuốc. Chẩn đoán MPE dựa trên tiền sử, thăm khám lâm sàng,

thời gian từ khi dùng thuốc đến khi bắt đầu phát ban và loại trừ tổn thương da do những nguyên nhân khác. Trong MPE, thời gian từ khi dùng thuốc đến khi bắt đầu phát ban trên da là 4-12 ngày, thuốc thường gây kiểu hình MPE thuộc nhóm kháng sinh betalactam, sulfonamid và thuốc chống đông kinh.^{15,16} Celecoxib và các chất ức chế COX-2 chứa gốc sulfonamid, do đó có những tranh cãi về việc liệu bệnh nhân dị ứng với sulfonamid có dị ứng với nhóm chất ức chế COX-2 hay không.¹⁷ Tuy nhiên, có 2 nhóm thuốc chứa sulfonamid, gồm thuốc kháng sinh có chứa vòng amin thơm ở vị trí N4 và vòng thay thế ở vị trí N1; và tất cả các thuốc có chứa sulfonamid không có vòng amin thơm bao gồm chất ức chế COX-2. Vòng amin thơm được cho là quan trọng trong sự phát triển các phản ứng quá mẫn và phản ứng da nghiêm trọng, trong khi vị trí N1 chịu trách nhiệm cho các phản ứng qua trung gian IgE. Vì vậy, các chất ức chế COX-2 thường không gây ra các phản ứng có hại.¹⁸ Có một báo cáo về phản ứng chéo giữa hai nhóm, những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với thuốc kháng sinh sulfonamid được dùng celecoxib. Không có bệnh nhân nào có phản ứng chéo. Tuy nhiên, có một trường hợp có phản ứng chéo giữa rofecoxib và kháng sinh sulfonamid,¹⁹ và một trường hợp phản ứng chéo giữa celecoxib với glyburide.²⁰ Cần thêm nhiều nghiên cứu và báo cáo để làm rõ vấn đề này.

Ngày càng có nhiều báo cáo về các trường hợp phản ứng da do celecoxib gây ra. Sử dụng test áp da giúp chẩn đoán nguyên nhân, đặc biệt trong trường hợp bệnh nhân dùng nhiều thuốc kèm theo. Theo tài liệu y khoa, các thử nghiệm miếng dán với nồng độ cao hơn 10% celecoxib có thể gây ra phản ứng kích ứng.²¹ Để tránh kết quả dương tính giả do kích ứng, thử nghiệm miếng dán đã được thực hiện với celecoxib pha loãng ở mức 5% và 10% trong petrolatum. Do đó, nồng độ thử nghiệm thuốc thích hợp rất quan trọng trong việc xác định

chất gây dị ứng thuốc nghi ngờ.^{3,22} Chúng tôi đã thực hiện test kích thích với etoricoxib để tìm thuốc thay thế cho bệnh nhân. Phản ứng chéo trong quá mẫn muộn giữa các NSAID đã được báo cáo, và chủ yếu xảy ra giữa các thuốc chứa nhóm oxicam, phản ứng chéo cũng xảy ra ở các thuốc NSAID có các nhóm cấu trúc khác nhau. Đối với các thuốc trong nhóm coxib, đã có báo cáo về lựa chọn thuốc thay thế cùng nhóm sau khi test áp da và test kích thích âm tính.²³ Do đó, sau khi test áp da và test kích thích với etoricoxib âm tính, bệnh nhân của chúng tôi đã sử dụng được etoricoxib.

IV. KẾT LUẬN

Ca lâm sàng cho thấy phát ban dát sần do celecoxib gây ra, đây là phản ứng dị ứng hiếm gặp trên lâm sàng. Cần có cách tiếp cận chẩn đoán dựa trên việc khai thác tiền sử dùng thuốc, thăm khám lâm sàng và các test chẩn đoán phù hợp nhằm tìm ra thuốc gây dị ứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Goeschke B, Braathen LR. Acute Generalized Exanthematic Pustulosis: A Case and an Overview of Side Effects Affecting the Skin Caused by Celecoxib and Other COX-2 Inhibitors Reported So Far. *Dermatology*. 2004; 209(1): 53-56. doi:10.1159/000078588.
- Shin HT, Park SW, Lee KT, et al. A Case of Celecoxib Induced Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *Ann Dermatol*. 2011; 23(Suppl 3): S380. doi:10.5021/ad.2011.23.S3.S380.
- Alonso JCM, Ortega JD, Gonzalo MJF. Cutaneous reaction to oral celecoxib with positive patch test. *Contact Dermatitis*. 2004; 50(1): 48-49. doi:10.1111/j.0105-1873.2004.00271i.x.
- Berger P, Dwyer D, Corallo CE. Toxic Epidermal Necrolysis After Celecoxib Therapy. *Pharmacotherapy*. 2002; 22(9): 1193-1195. doi:10.1592/phco.22.13.1193.33513.
- Lee S, Lee D, Kim D, Kim M, Lee U, Hahm J. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by celecoxib. *J Cutan Pathol*. 2016; 43(1): 80-81. doi:10.1111/cup.12604.
- Yazici AC, Baz K, Ikizoglu G, Kokturk A, Uzumlu H, Tataroglu C. Celecoxib-induced photoallergic drug eruption. *Int J Dermatology*. 2004; 43(6): 459-461. doi:10.1111/j.1365-4632.2004.02149.x.
- Pakdeethai J, Ho SA, Aw D, Tan KB. Acute generalized exanthematous pustulosis-like, folliculitic drug reaction pattern caused by celecoxib: AGEP-like, folliculitic ADR caused by celecoxib. *Dermatologic Therapy*. 2011; 24(5): 505-507. doi:10.1111/j.1529-8019.2012.01474.x.
- Ding R, Cheo FF, Lee HY. Celecoxib and Bullous Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthem (SDRIFE). *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2023; 11(2): 629-631. doi:10.1016/j.jaip.2022.11.028.
- Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015; 73(4): 195-221. doi:10.1111/cod.12432.
- Fonacier L. A Practical Guide to Patch Testing. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2015; 3(5): 669-675. doi:10.1016/j.jaip.2015.05.001.
- Li L, Laidlaw T. Cross-reactivity and tolerability of celecoxib in adult patients with NSAID hypersensitivity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019; 7(8): 2891-2893.e4. doi:10.1016/j.jaip.2019.04.042
- Martínez Antón MD, Galán Gimeno C, Sánchez De Vicente J, Jáuregui Presa I,

Gamboa Setién PM. Etoricoxib-induced fixed drug eruption: Report of seven cases. *Contact Dermatitis*. 2021; 84(3): 192-195. doi:10.1111/cod.13659

13. Gómez De La Fuente E, Pampín Franco A, Caro Gutiérrez D, López Estebanz JL. Exantema fijo medicamentoso por etoricoxib con tolerancia a celecoxib. Utilidad de las pruebas epicutáneas. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2014; 105(3): 314-315. doi:10.1016/j.ad.2013.04.008.

14. Ponce V, Muñoz-Bellido F, Moreno E, Laffond E, González A, Dávila I. Fixed drug eruption caused by etoricoxib with tolerance to celecoxib and parecoxib. *Contact Dermatitis*. 2012; 66(2): 107-108. doi:10.1111/j.1600-0536.2011.01982.x.

15. Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022; 150(6): 1333-1393. doi:10.1016/j.jaci.2022.08.028.

16. Copaescu AM, Ben-Shoshan M, Trubiano JA. Tools to improve the diagnosis and management of T-cell mediated adverse drug reactions. *Frontiers in Medicine*. 2022; 9:923991. doi:10.3389/fmed.2022.923991.

17. Wiholm BE. Identification of sulfonamide-like adverse drug reactions to celecoxib in the World Health Organization database. *Curr Med Res Opin*. 2001; 17(3): 210-216. doi:10.1185/0300799039117065.

18. Muntingh GL. Do some of the newer

COX-2 inhibitors cross-react with sulfonamide antibiotics? An overview. *SA Orthopaedic Journal*. 2011; 10(1): 73-76. Accessed October 20, 2024.

19. Knowles S, Shapiro L, Shear NH: Should celecoxib be contraindicated in patients who are allergic to sulfonamides? Revisiting the meaning of 'sulfa' allergy. *Drug Saf* .2001; 24: 239– 247.

20. Ernst EJ, Egge JA. Celecoxib-Induced Erythema Multiforme with Glyburide Cross-Reactivity. *Pharmacotherapy*. 2002; 22(5): 637-640. doi:10.1592/phco.22.8.637.33200.

21. Kleinhans M, Linzbach L, Zedlitz S, Kaufmann R, Boehncke W - H. Positive patch test reactions to celecoxib may be due to irritation and do not correlate with the results of oral provocation. *Contact Dermatitis*. 2002; 47(2): 100-102. doi:10.1034/j.1600-0536.2002.470208.x.

22. Arakawa Y, Nakai N, Katoh N. Celecoxib-induced erythema multiforme-type drug eruption with a positive patch test: Letters to the Editor. *The Journal of Dermatology*. 2011; 38(12): 1185-1188. doi:10.1111/j.1346-8138.2010.01182.x.

23. Ammar H, Ben Fredj N, Ben Romdhane H, et al. Cross-reactivity between nonsteroidal anti-inflammatory drugs in fixed drug eruption: Two unusual cases and a literature review. *Br J Clin Pharmacol*. 2023; 89(2): 561-573. doi:10.1111/bcp.15565.

SUMMARY

CELECOXIB-INDUCED MACULOPAPULAR EXANTHEMA WITH A POSITIVE PATCH TEST

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among therapeutics most frequently causing pseudoallergic and allergic cutaneous adverse reactions. Celecoxib represents a class of coxibs that selectively inhibit cyclooxygenase 2 (COX-2). This medication has been associated with several severe drug-induced skin reactions and maculopapular exanthemas. We present a case of maculopapular exanthemas diagnosed by patch testing. A 39-year-old woman with no history of allergies presented to our outpatient clinic with a maculopapular rash on her trunk after 9 days of taking celecoxib and other medications. She was treated with methylprednisolone and antihistamines. The symptoms cleared after 2 weeks of discontinuing Celecoxib. Patch testing was performed on her back four weeks after the hypersensitivity reaction. Patch testing was performed with celecoxib diluted at 5% and 10% concentrations in petrolatum to avoid false-positive results due to irritation. Celecoxib patches at both concentrations gave positive results after 48 and 96 hours. Therefore, appropriate drug test concentrations are important in identifying suspected drug allergens.

Keywords: Celecoxib allergy, drug allergy, maculopapular exanthema drug NSAIDS, patch test.