

MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA HỒNG BAN CỐ ĐỊNH NHIỄM SẮC VÀ HỒNG BAN CỐ ĐỊNH NHIỄM SẮC DO TRIMETHOPRIM - SULFAMETHOXAZOL

Trần Thị Huyền^{1,2,✉}, Bàn Thị Thu Hương¹

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Da liễu Trung ương

Nghiên cứu này được thực hiện nhằm cập nhật về hồng ban cố định nhiễm sắc (fixed drug eruption, FDE) nói chung và FDE do trimethoprim-sulfamethoxazol nói riêng. Kết quả cho thấy độ tuổi thường gặp nhất là trên 50, tuổi trung bình là 46 tuổi; các thuốc gây dị ứng phổ biến nhất là các kháng sinh, trong đó trimethoprim-sulfamethoxazol (Biseptol) hay gặp nhất, chiếm 32,8%. Trong nhóm có tổn thương sinh dục, nam giới chiếm 85,2%, cao hơn so với nữ giới (14,8%), $p = 0,009$. Người bệnh đã có tiền sử FDE có tỷ lệ khởi phát bệnh sau khi dùng thuốc dưới 24 giờ cao hơn trên 24 giờ (58,8% so với 41,2%, $p < 0,01$). Trong số các bệnh nhân FDE do Biseptol, có đến 90,5% có tiền sử từng bị FDE, thời gian từ khi dùng thuốc đến khi khởi phát dưới 24 giờ chiếm tỉ lệ cao (57,1%). FDE do Biseptol có tổn thương niêm mạc chiếm tỉ lệ cao (66,7%), phần lớn người bệnh có nhiều tổn thương (95,2%), tất cả các bệnh nhân có dát đỏ/ tăng sắc tố và ngứa, rất tại tổn thương.

Từ khóa: Dị ứng thuốc, hồng ban cố định nhiễm sắc, kháng sinh, các thuốc chống viêm không steroid, trimethoprim-sulfamethoxazol.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hồng ban cố định nhiễm sắc (fixed drug eruption, FDE) là một loại phản ứng thuốc ở da/niêm mạc, đặc biệt tái phát ở cùng một vị trí khi tiếp xúc với thuốc. FDE cấp tính thường xuất hiện với một hoặc một số lượng nhỏ các dát màu đỏ sẫm hoặc màu tím, tự khỏi, để lại dát tăng sắc tố sau viêm. Các biến thể không điển hình hiếm gặp của FDE khá đa dạng, như thể không tạo sắc tố, thể bong nước lan tỏa có các đặc điểm lâm sàng giống với hội chứng Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS)/hoại tử thượng bì nhiễm độc (toxic epidermal necrolysis, TEN), có thể có nhiễm trùng, rối loạn nước-điện giải, nguy cơ diễn biến nặng, gây tử vong. Số ca FDE nặng

được ghi nhận lên tới 22%.^{1,4}

FDE tương đối phổ biến, chiếm 14 - 22% dị ứng thuốc, chỉ đứng sau phản ứng dạng sởi (dị ứng thuốc thể ban đỏ).⁴ Nhưng FDE dễ bị bỏ sót chẩn đoán dẫn đến người bệnh không được điều trị và tư vấn kịp thời, gây ảnh hưởng tới thẩm mỹ, tái phát và dai dẳng. Một nghiên cứu tại Pakistan cho thấy 69% người bệnh mắc bệnh ít nhất một năm trước khi được chẩn đoán.⁵ Thuốc dùng đường uống là nguyên nhân phổ biến nhất của FDE, thuốc bôi và thuốc đặt trong âm đạo ít có khả năng hơn. Các sulfonamid kháng khuẩn, thuốc kháng sinh, thuốc chống viêm không steroid, thuốc giảm đau và thuốc ngủ là những nguyên nhân thường gặp của FDE.^{6,7}

Ở Việt Nam, theo quan sát lâm sàng, có nhiều bệnh nhân bị FDE nghi do Biseptol (trimethoprim-sulfamethoxazol), một thuốc được sử dụng khá rộng rãi và người bệnh dễ

Tác giả liên hệ: Trần Thị Huyền

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: drhuyentran@gmail.com

Ngày nhận: 21/11/2024

Ngày được chấp nhận: 13/12/2024

tiếp cận, có thể mua không có đơn. Tuy nhiên, cho tới nay, các nghiên cứu về FDE nói chung và FDE nghi do trimethoprim-sulfamethoxazol không nhiều. Vì những lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm cập nhật thêm các nguyên nhân và đặc điểm của FDE nói chung và FDE nghi do trimethoprim-sulfamethoxazol nói riêng trong năm gần đây.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Là 64 người bệnh được chẩn đoán xác định FDE, đồng ý tham gia nghiên cứu, đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 11/2023 đến tháng 10/2024.

Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh

Với những người bệnh bị bệnh từ lần thứ hai trở lên, chẩn đoán dựa vào tiền sử dùng thuốc, tiền sử các đợt bệnh trước đó (tính chất lặp lại); đặc điểm lâm sàng điển hình: dát đỏ, sẫm màu, có thể có bong nước ở giữa, khi lành để lại các dát tăng sắc tố sau viêm, tồn tại lâu; số lượng tổn thương ít hoặc nhiều; phân bố ở da, các đầu cực, các niêm mạc; tái phát trên vị trí cũ hoặc xuất hiện thêm ở các vị trí khác khi dùng lại thuốc nghi ngờ gây dị ứng. Với những người bệnh bị bệnh lần đầu, chẩn đoán chủ yếu dựa vào đặc điểm lâm sàng, tổn thương da/niêm mạc và có thể có tiền sử dùng thuốc nghi ngờ gây FDE.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu.

Phương pháp chọn mẫu

Các đối tượng được chọn vào nghiên cứu theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện theo trình tự thời gian.

Các bước tiến hành nghiên cứu

- Khai thác tiền sử và bệnh sử

Bằng cách hỏi bệnh theo bộ câu hỏi có sẵn: Thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên tới khi đến khám; triệu chứng đầu tiên xuất hiện; vị trí, số lượng và tính chất tổn thương da đầu tiên; có tiền sử dùng thuốc hay không, nếu có thì là thuốc gì, đường dùng, liều dùng, thời gian từ khi dùng đến khi xuất hiện triệu chứng bệnh; bệnh lý khiến người bệnh phải dùng thuốc nghi ngờ gây dị ứng; tiền sử các bệnh nội khoa, ngoại khoa, tiền sử dị ứng, cơ địa dị ứng của bản thân và gia đình người bệnh. Xác định thuốc nghi ngờ gây dị ứng dựa theo các tiêu chí quan trọng là: thời gian từ khi dùng thuốc tới khi xuất hiện tổn thương đầu tiên; có tiền sử dị ứng với thuốc đó hoặc thuốc khác cùng nhóm; nguy cơ gây FDE của thuốc đó theo các nghiên cứu trước ở Việt Nam và trên thế giới.

- Khám lâm sàng

Khám tổn thương da và niêm mạc: Vị trí tổn thương; số lượng; khu trú hay lan tỏa, số mảng, dát, bong nước; % diện tích da có tổn thương (ước lượng theo quy ước bàn tay, diện tích một lòng bàn tay của người bệnh tương đương 1% diện tích cơ thể); triệu chứng cơ năng (ngứa, rát, đau); chụp ảnh các tổn thương.

Xử lý số liệu

Xử lý số liệu theo phần mềm SPSS 20.0. Các biến số được thể hiện dưới dạng trung bình, độ lệch, trung vị, giá trị nhỏ nhất, giá trị lớn nhất, tỷ lệ phần trăm, tần số. Các test thống kê được sử dụng phù hợp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu viên đảm bảo thực hiện quy trình phù hợp với tuyên ngôn Helsinki về đạo đức trong nghiên cứu. Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức về nghiên cứu y sinh, Bệnh viện Da liễu Trung ương theo quyết định số 51/HĐĐĐ-BVDLTW, ngày 13 tháng 11 năm 2023.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân FDE (n = 64)

Tuổi (năm)	
$\bar{x} \pm SD$	46,0 \pm 23,8
Nhỏ nhất - lớn nhất	4 - 95
Giới, n (%)	
Nam	43 (67,2)
Nữ	21 (32,8)
Địa dư, n (%)	
Thành thị	18 (28,1)
Nông thôn	46 (71,9)
Trình độ học vấn, n (%)	
Đại học và sau đại học	7 (10,9)
Cao đẳng, trung cấp	2 (3,1)
Trung học phổ thông	19 (29,7)
Trung học cơ sở	27 (42,2)
Tiểu học	8 (12,5)
Không đi học	1 (1,6)
Tiền sử dị ứng thuốc, n (%)	
Có	51 (79,7)
Không có	13 (20,3)
Tiền sử mắc FDE và số lần tái phát, n (%)	
Có tiền sử bị FDE	51 (79,7)
Tái phát lần 1	22 (34,4)
Tái phát lần 2	11 (17,2)
Tái phát từ 3 lần trở lên	18 (28,1)
Lý do dùng thuốc	
Viêm họng	38 (59,3)
Các bệnh khác (sốt, tiêu hóa, đau khớp, bệnh răng miệng, gout)	26 (40,7)

Nghiên cứu được thực hiện trên 64 bệnh nhân FDE với độ tuổi trung bình là $46,0 \pm 23,8$ tuổi. Trong đó, nam giới chiếm ưu thế (67,2%). Đa số người bệnh có tiền sử dị ứng thuốc thể

FDE (79,7%) với số lần tái phát chủ yếu là 1 (34,4%). Lý do sử dụng thuốc nghi ngờ gây FDE hay gặp là viêm họng (59,3%) (Bảng 1).

Bảng 2. Các thuốc nghi ngờ gây FDE (n = 64)

Thuốc	n	%
Trimethoprim-sulfamethoxazol (Biseptol)	21	32,8
Amoxicillin	15	23,4
Spiramycin	4	6,3
Ceftazidin	2	3,1
Cephalexin	2	3,1
Ciprofloxacin	1	1,6
Paracetamol	8	12,5
Allopurinol	1	1,6
Meloxicam	1	1,6
Triamcinolone acetonide ointment 0,1%	1	1,6
Không rõ	8	12,5

Có 12,5% bệnh nhân không xác định được thuốc gây FDE. Trong nhóm bệnh nhân còn lại, tỉ lệ bệnh nhân bị FED do Biseptol là cao

nhất (32,8%), sau đó là amoxicillin (23,4%), paracetamol (12,5%), các thuốc khác có tần số, tỷ lệ thấp hơn (Bảng 2).

Bảng 3. Đặc điểm tổn thương FDE (n = 64)

Số lượng tổn thương	
Trung vị (IQR)	4 (3 - 9,5)
Nhỏ nhất - lớn nhất	1 - 11
Một tổn thương, n (%)	6 (9,4)
Nhiều tổn thương, n (%)	58 (90,6)
Diện tích tổn thương, % diện tích cơ thể	
Trung vị (IQR)	3 (1 - 5)
Nhỏ nhất - lớn nhất	1 - 10
Vị trí tổn thương, n (%)	
Niêm mạc đơn thuần	17 (26,5)

Niêm mạc và da	38 (59,4)
Da đơn thuần	9 (14,1)
Hình thái tổn thương, n (%)	
Có bọt nước đơn thuần	6 (9,4)
Dát đỏ/ tăng sắc tố đơn thuần	34 (53,1)
Bọng nước và dát đỏ/ tăng sắc tố	24 (37,5)

IQR (interquartile range): Khoảng tứ phân vị

Đa số bệnh nhân FDE có nhiều tổn thương (90,6%), số lượng tổn thương có trung vị là 4, khoảng tứ phân vị là 3 - 9,5, nhưng tổng diện tích tổn thương không lớn, với trung vị là 3% diện tích cơ thể (khoảng tứ phân vị 1 - 5%). Đa số người bệnh FDE có cả tổn thương niêm mạc

và da (59,4%), tỷ lệ có tổn thương niêm mạc đơn thuần và da đơn thuần ít hơn (lần lượt là 26,5% và 14,1%). Hình thái tổn thương hay gặp nhất là dát đỏ/tăng sắc tố đơn thuần (53,1%), thể chỉ có bọt nước đơn thuần ít gặp (chiếm 9,4%) (Bảng 3).

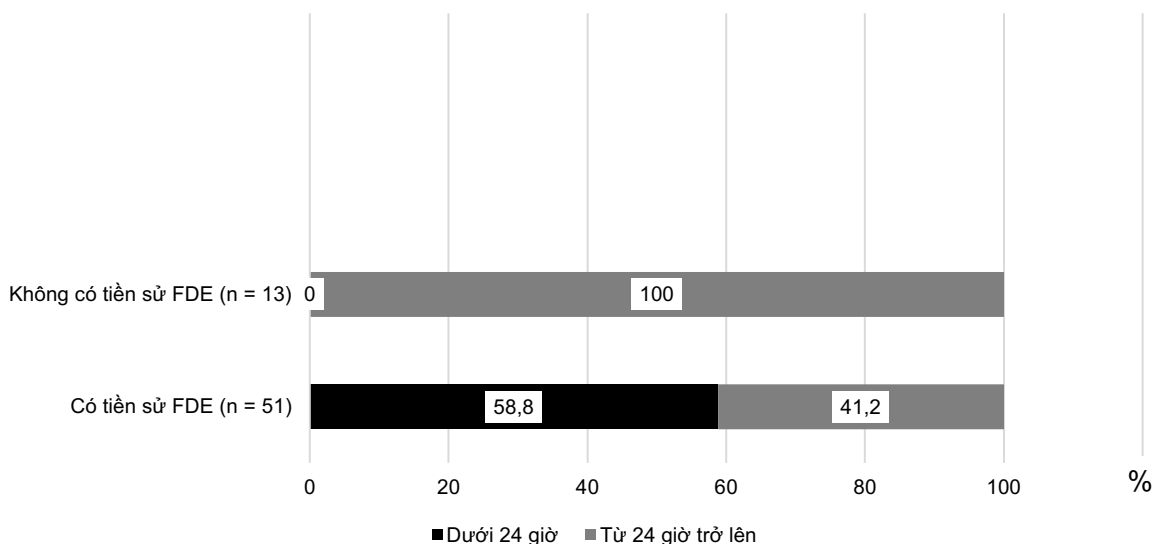
Bảng 4. Một số đặc điểm lâm sàng của người bệnh FDE do trimethoprim-sulfamethoxazole (Biseptol) (n = 21)

Đặc điểm	n	%
Số lần bị FDE		
Có tiền sử bị FDE	19	90,5
Tái phát lần 1	6	28,6
Tái phát lần 2	3	14,3
Tái phát từ 3 lần trở lên	10	47,6
Thời gian từ khi dùng thuốc đến khi khởi phát bệnh		
< 24 giờ	12	57,2
1 - 6 ngày	5	23,8
Từ 7 ngày trở lên	4	19,0
Có tổn thương niêm mạc	14	66,7
Có sốt	0	0
Vị trí tổn thương		
Quanh mắt	3	14,3
Quanh miệng	12	57,1
Thân mình	14	66,7
Chi trên	14	66,7

Đặc điểm	n	%
Chi dưới	8	38,1
Bộ phận sinh dục	6	28,6
Số lượng tổn thương		
Một tổn thương	1	4,8
Nhiều tổn thương	20	95,2
Có bọt nước	6	28,6
Dát đỏ/ tăng sắc tố	21	100
Ngứa, rát	21	100

Trong số những người bệnh FDE do Biseptol, có đến 90,5% có tiền sử từng bị FDE. Thời gian từ khi dùng thuốc đến khi khởi phát dưới 24 giờ chiếm tỉ lệ cao nhất (57,2%). Tỷ lệ có tổn thương niêm mạc khá cao (66,7%), phần lớn người bệnh có nhiều tổn thương

(95,2%), tất cả người bệnh có dát đỏ/ tăng sắc tố và có triệu chứng ngứa, rát tại tổn thương, bọt nước gặp ở 6 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ thấp (28,6%). Phân bố tổn thương hay gặp nhất ở thân mình, chi trên và quang miệng (Bảng 4).



Biểu đồ 1. Tiền sử FDE và thời gian khởi phát (n = 64)

Có sự khác biệt về thời gian khởi phát bệnh với tiền sử có/ không có FDE: nhóm bệnh nhân có tiền sử FDE có tỉ lệ khởi phát bệnh dưới

24 giờ (58,8%) cao hơn nhóm không có tiền sử FDE (0%) với $p < 0,01$ (Fisher's exact test) (Biểu đồ 1).

Bảng 5. Sự phân bố tổn thương vùng sinh dục và giới tính (n = 64)

Giới tính, n (%)	Tổn thương vùng sinh dục, n (%)		Tổng
	Có	Không	
Nam	23 (85,2)	20 (54,1)	43 (67,2)
Nữ	4 (14,8)	17 (45,9)	21 (32,8)
Tổng	27 (100)	37 (100)	64 (100)

$p = 0,009$

Tỉ lệ nam giới trong nhóm có tổn thương sinh dục (85,2%) cao hơn tỉ lệ nữ giới trong nhóm có tổn thương sinh dục (14,8%). Tỷ lệ có tổn thương sinh dục trong nhóm bệnh nhân nam là 53,5% (23/43 bệnh nhân), cao hơn so với tỷ lệ có tổn thương sinh dục trong nhóm bệnh nhân nữ (19%; 4/21 bệnh nhân). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,009$ (Bảng 5).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có đến 1/5 số bệnh nhân được xác định là FDE ngay tại lần chẩn đoán bệnh đầu tiên. Điều này cho thấy FDE có thể được chẩn đoán bằng biểu hiện lâm sàng điển hình, ngay cả khi không có tiền sử bị FDE. Tuy nhiên, tình trạng người bệnh FDE bị tái phát nhiều lần khá phổ biến, tỉ lệ người bệnh có tiền sử FDE lên đến 79,7%, trong đó có 28,1% người bệnh tái phát từ lần thứ 3 trở lên, chủ yếu gặp ở những người bệnh tự ý mua thuốc điều trị mà không có chỉ định của thầy thuốc, họ thường không quan tâm hoặc không biết đến vấn đề dị ứng thuốc của bản thân. Một nghiên cứu khác cũng ghi nhận người bệnh tái phát FDE chiếm tỷ lệ cao, cho thấy trong thực tế việc chẩn đoán FDE dễ bị bỏ sót và thường được phát hiện muộn.⁴ Tỷ lệ người bệnh ở nông thôn cao và tỷ lệ có trình độ học vấn từ đại học trở lên thấp có thể ảnh hưởng tới thái độ và hành vi tìm kiếm dịch vụ y tế khi có dấu hiệu bệnh ở da/niêm mạc của FDE.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, lý do người bệnh sử dụng thuốc rất đa dạng, hay gặp nhất là bệnh viêm họng, sau đó là một số bệnh khác như sốt, tiêu hóa, đau khớp, bệnh răng miệng, gout. Lý do dùng thuốc có liên quan tới thuốc gây FDE. Tần suất mà từng loại thuốc gây ra FDE thay đổi theo thời gian và không gian, giữa các quốc gia, tùy thuộc vào sự sẵn có của thuốc và tỷ lệ tiêu thụ. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận thuốc nghi gây FDE hay gặp nhất là nhóm thuốc kháng sinh, trong đó Biseptol (trimethoprim-sulfamethoxazol, kháng sinh nhóm sulfamid) chiếm tỷ lệ cao nhất, tiếp theo là amoxicillin, spiramycin, ceftazidim, cephalexin và ciprofloxacin. Một số thuốc khác gây FDE với tỷ lệ thấp hơn như paracetamol, meloxicam, allopurinol và triamcinolon. Có đến 8 trường hợp (12,5%) người bệnh không có tiền sử dùng thuốc trước đó. Các nghiên cứu khác cho thấy những căn nguyên phổ biến nhất gây FDE bao gồm trimethoprim-sulfamethoxazol, nhóm nitroimidazol (như metronidazol và tinidazol), nhóm fluoroquinolon (như levofloxacin và ciprofloxacin) và các thuốc chống viêm không steroid (nonsteroidal anti-inflammatory drugs - NSAIDs).^{8,9} Những trường hợp FDE do Biseptol hoặc các thuốc tương tự thường có tổn thương tại niêm mạc miệng và sinh dục. Nghiên cứu của Ozkaya-Bayazit trên 67 người bệnh FDE tại Thổ Nhĩ Kỳ cho thấy tần suất kháng nguyên *HLA-A30*

và haplotype *HLA-A30 B13 Cw6* ở 42 người bệnh FDE do trimethoprim-sulfamethoxazol cao hơn ở nhóm chứng ($p < 0,001$).¹⁰ Một nghiên cứu ở Tô-gô cho thấy nhóm thuốc gây FDE thường gặp nhất là nhóm sulfonamid kháng khuẩn (70,5%), NSAIDs (9,8%), thuốc chống sốt rét (7,4%) và kháng sinh (3,7%). Nghiên cứu ở Công-gô cũng ghi nhận Biseptol là thuốc chính gây FDE (83,3%).¹¹ Ở các nước này, Biseptol hay được sử dụng để điều trị các nhiễm trùng cơ hội do HIV/AIDS nên tỷ lệ FDE do Biseptol cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Heng tại một trung tâm da liễu ở Singapore ghi nhận trong số 62 người bệnh FDE, etoricoxib là nguyên nhân phổ biến nhất (24 trường hợp, 38,7%); các nguyên nhân khác bao gồm paracetamol, NSAIDs khác và doxycyclin. Ngoài ra, có 3 người bệnh bị FDE do thuốc kháng histamin (như cetirizin).⁶

Có 21 người bệnh FDE nghi do trimethoprim-sulfamethoxazol (Biseptol) trong nghiên cứu của chúng tôi, chiếm tỉ lệ cao nhất trong các căn nguyên gây FDE được ghi nhận. Trong đó, có đến 90,5% người bệnh có tiền sử bị FDE và 61,9% người bệnh bị tái phát FDE từ hai lần trở lên. Thời gian từ khi tiếp xúc với thuốc đến khi khởi phát bệnh thường dưới 24 giờ (57,1%). Đây là thuốc hay được sử dụng ở Việt Nam nhưng người bệnh FDE do Biseptol lại không biết về tác dụng gây dị ứng của thuốc, nên vẫn tiếp tục dùng lại ngay cả khi đã có các biểu hiện của FDE trước đó.

Tỉ lệ người bệnh FDE do Biseptol có tổn thương niêm mạc khá cao (66,7%), trong đó có 22,2% người bệnh xuất hiện tổn thương ở bộ phận sinh dục. Thankappan nghiên cứu trên 158 người bệnh FDE tại Ấn Độ cho thấy nhóm sulfamid, bao gồm Cotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol), thường gây ra các tổn thương ở môi (91%), thân mình và tứ chi (89%).¹² Nghiên cứu của Sharma cho thấy

tổn thương FDE do Biseptol thường xuất hiện ở niêm mạc môi và bộ phận sinh dục.¹³ Nghiên cứu của Nnoruka cũng ghi nhận Biseptol thường gây ra tổn thương ở bộ phận sinh dục và môi, trong đó, nam giới có tổn thương ở bao qui đầu, dương vật chiếm 48%.¹²

Chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt về thời gian khởi phát bệnh giữa nhóm có và không có tiền sử FDE. Những người bệnh có tiền sử FDE có thời gian khởi phát bệnh dưới 24 giờ cao hơn từ 24 giờ trở lên (58,8% so với 41,2%, $p < 0,01$). Nghiên cứu của Amar M Ahmed cũng chỉ ra rằng khi tiếp xúc với thuốc lần đầu tiên, FDE thường xảy ra trong vòng một tuần, nhưng với những lần tiếp xúc tiếp theo, thời gian khởi phát bệnh rút ngắn lại trong khoảng 30 phút đến 8 giờ đầu tiên.¹⁴ Một số nghiên cứu cũng cho thấy, khi tiếp xúc lại với thuốc, các tổn thương thường phát triển nhanh hơn so với lần tiếp xúc đầu tiên.¹⁵ Nguyên nhân có thể do quần thể tế bào TCD8+ có trí nhớ đã thường trú sẵn ở da/niêm mạc sau những lần bị FDE lần trước, gây phản ứng miễn dịch nhanh, ngay lập tức, khi tiếp xúc lại với thuốc.

Trong nhóm có tổn thương sinh dục, nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn so với nữ giới (85,2% so với 14,8%, $p = 0,009$). Một số tác giả khác cũng cho thấy mối liên quan giữa giới tính và tổn thương vùng sinh dục. Nghiên cứu tại Singapore cho thấy người bệnh FDE có tổn thương vùng sinh dục chủ yếu là nam giới (93,3%), chỉ có một trường hợp gặp ở nữ giới.⁶ Nghiên cứu của Nesrine Brahimi ghi nhận mối liên quan giữa sự phân bố tổn thương theo giải phẫu và giới tính, FDE thường có tổn thương vùng sinh dục ở nam giới và tại các chi ở nữ giới.⁴ Nguyên nhân có thể do việc nhận biết tổn thương vùng sinh dục ở nữ giới khó phát hiện hơn so với nam giới hay nữ giới có thể không báo cáo tổn thương do tâm lý xấu hổ. Trong số những người bệnh có tổn thương vùng sinh dục, có hơn một nửa được xác định

là dùng các thuốc được đào thải qua đường tiết niệu. Theo nghiên cứu của chúng tôi, trong số 27 người bệnh có tổn thương sinh dục, có đến 85,2% các thuốc đào thải qua đường tiết niệu được sử dụng, bao gồm nhóm kháng sinh (Biseptol, amoxicillin, ceftazidin, cephalexin, ciprofloxacin), meloxicam và allopurinol. Trong nghiên cứu của Y. K. Heng, etoricoxib là nguyên nhân thường gặp nhất gây ra FDE sinh dục;⁶ trong nghiên cứu của Nesrine Brahim, hơn một nửa số người bệnh sử dụng thuốc NSAIDs, đó là những thuốc được đào thải qua đường tiết niệu.⁴ Các nghiên cứu khác cũng cho thấy mối liên quan giữa Biseptol và tổn thương sinh dục.^{9,12} Sự hiện diện của thuốc trong niệu đạo có thể là nguyên nhân gây ra các tổn thương vùng sinh dục.

Nghiên cứu của chúng tôi có hạn chế là chưa thực hiện các test xác định thuốc gây dị ứng (test áp da, phản ứng chuyển dạng lympho bào) hay cho người bệnh dùng nhắc lại thuốc nghi ngờ gây dị ứng. Nhưng trên thực tế, các test này ít có giá trị vì thuốc vào cơ thể sẽ bị chuyển hóa. Xác định thuốc nghi ngờ gây dị ứng chủ yếu dựa vào tiền sử dùng thuốc và khả năng gây dị ứng của thuốc theo các nghiên cứu trước và y văn. Với những trường hợp FDE dưới ba tổn thương và không có tổn thương niêm mạc miệng, có thể cho người bệnh uống lại liều chuẩn của thuốc nghi ngờ để xác định chính xác nguyên nhân gây FDE. Nghiên cứu được thực hiện trong thời gian ngắn (một năm), các nghiên cứu trong thời gian dài hơn sẽ cung cấp các thông tin có tính đại diện và chính xác cao hơn.

V. KẾT LUẬN

Các thuốc gây FDE phổ biến nhất là các kháng sinh, trong đó trimethoprim-sulfamethoxazol hay gặp nhất. Trong nhóm có tổn thương sinh dục, tỷ lệ nam giới cao hơn nữ giới. FDE do trimethoprim-sulfamethoxazol

thường tái phát nhiều lần, tỷ lệ có tổn thương niêm mạc cao.

LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn các quý đồng nghiệp ở Bệnh viện Da liễu Trung ương đã giúp đỡ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

Chúng tôi xin cam kết không có sự xung đột lợi ích trong nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anderson HJ, Lee JB. A Review of Fixed Drug Eruption with a Special Focus on Generalized Bullous Fixed Drug Eruption. *Med Kaunas Lith.* 2021; 57(9): 925. doi:10.3390/medicina57090925.
2. Patell RD, Dosi RV, Shah PC, Joshi HS. Widespread bullous fixed drug eruption. *BMJ Case Rep.* 2014; 2014:bcr2013200584. doi:10.1136/bcr-2013-200584.
3. Miah MA, Ahmed SS, Chowdhury SA, Begum F, Rahman SH. Fixed drug eruptions due to cotrimoxazole. *Mymensingh Med J MMJ.* 2008; 17(2 Suppl):S1-5.
4. Brahim N, Routier E, Raison-Peyron N, et al. A three-year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. *Eur J Dermatol EJD.* 2010; 20(4): 461-464. doi:10.1684/ejd.2010.0980.
5. Mahboob A, Haroon TS. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol.* 1998; 37(11): 833-838. doi:10.1046/j.1365-4362.1998.00451.x.
6. Heng YK, Yew YW, Lim DSY, Lim YL. An update of fixed drug eruptions in Singapore. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2015; 29(8): 1539-1544. doi:10.1111/jdv.12919.
7. Tripathy R, Pattnaik KP, Dehury S, et al. Cutaneous adverse drug reactions with fixed-dose combinations: Special reference to self-medication and preventability. *Indian J*

Pharmacol. 2018; 50(4): 192-196. doi:10.4103/ijp.IJP_760_16

8. Byrd RC, Mournighan KJ, Baca-Atlas M, Helton MR, Sun NZ, Siegel MB. Generalized bullous fixed-drug eruption secondary to the influenza vaccine. *JAAD Case Rep.* 2018;4(9):953-955. doi:10.1016/j.jdc.2018.07.013

9. Ozkaya-Bayazit E. Specific site involvement in fixed drug eruption. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(6):1003-1007. doi:10.1016/s0190-9622(03)01588-3

10. Ozkaya-Bayazit E, Akar U. Fixed drug eruption induced by trimethoprim-sulfamethoxazole: evidence for a link to HLA-A30 B13 Cw6 haplotype. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45(5): 712-717. doi:10.1067/mjd.2001.117854.

11. Ognongo-Ibiaho AN, Atanda HL. Epidemiological study of fixed drug eruption

in Pointe-Noire. *Int J Dermatol.* 2012; 51 Suppl 1:30-31, 33-35. doi:10.1111/j.1365-4632.2012.05561.x.

12. Nnoruka EN, Ikeh VO, Mbah AU. Fixed drug eruption in Nigeria. *Int J Dermatol.* 2006; 45(9): 1062-1065. doi:10.1111/j.1365-4632.2006.02912.x.

13. Sharma VK, Dhar S, Gill AN. Drug related involvement of specific sites in fixed eruptions: a statistical evaluation. *J Dermatol.* 1996; 23(8): 530-534. doi:10.1111/j.1346-8138.1996.tb02646.x.

14. Ahmed AM, Pritchard S, Reichenberg J. A review of cutaneous drug eruptions. *Clin Geriatr Med.* 2013; 29(2): 527-545. doi:10.1016/j.cger.2013.01.008.

15. Hager JL, Mir MR, Hsu S. Fluoroquinolone-induced generalized fixed drug eruption. *Dermatol Online J.* 2009; 15(12):8.

Summary

AN UPDATE OF FIXED DRUG ERUPTIONS AND FIXED DRUG ERUPTIONS CAUSED BY TRIMETHOPRIM - SULFAMETHOXAZOLE

This study aimed to provide an update on FDE in general focusing on FDE caused by trimethoprim-sulfamethoxazole. The findings reveal that the most commonly affected age group was over 50 years old, with a mean age of 46. Antibiotics were the most frequent allergens, among which trimethoprim-sulfamethoxazole (Biseptol) accounted for the highest proportion (32.8%). Among patients with genital lesions, males accounted for 85.2%, higher than females (14.8%), $p = 0.009$. A relationship was also noted between a history of FDE and the time to onset; patients with a history of FDE had a higher proportion of onset within 24 hours compared to those beyond 24 hours (58.8% vs. 41.2%, $p < 0.01$). Among FDE cases caused by Biseptol, 90.5% had a previous history of FDE, the highest proportion of onset occurred within 24 hours after drug administration (57.1%). FDE associated with Biseptol demonstrated a high rate of mucosal involvements (66.7%), with most patients exhibiting multiple lesions (95.2%). All patients presented with erythematous or hyperpigmented lesions accompanied by itching and burning at the lesion sites.

Keywords: Antibiotics, drug eruptions, fixed drug eruption, non-steroidal anti-inflammatory drugs, trimethoprim-sulfamethoxazole.