

NEW-ONSET DIABETES MELLITUS FOLLOWING ALLOPURINOL HYPERSENSITIVITY: A RARE CASE REPORT

Tran Doan Minh Tuan*

Le Van Thinh Hospital - 130 Le Van Thinh, Binh Trung Ward, Thu Duc City, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received: 03/04/2025

Revised: 03/05/2025; Accepted: 11/07/2025

ABSTRACT

Objective: To report a rare case of new-onset diabetes mellitus following allopurinol hypersensitivity, highlighting the association between drug hypersensitivity reactions and endocrine disorders.

Methods: A 65-year-old male presented with facial edema and cutaneous manifestations following allopurinol treatment for gout. Symptoms persisted despite drug discontinuation. Upon admission, the patient was diagnosed with drug hypersensitivity syndrome and treated with corticosteroids and antihistamines. Metabolic acidosis refractory to bicarbonate therapy necessitated intermittent hemodialysis. Subsequently, the patient developed severe hyperglycemia with diabetic ketoacidosis (DKA) and was diagnosed with type 1 diabetes mellitus.

Results: Immunological studies revealed borderline anti-GAD positivity and seropositivity for HSV, EBV, and CMV, suggesting a possible viral-triggered autoimmune response. The patient responded well to insulin therapy and was discharged in stable condition.

Conclusion: Although rare, new-onset diabetes mellitus following drug hypersensitivity should be considered in clinical practice. In patients with drug-induced hypersensitivity reactions presenting with unexplained metabolic acidosis, DKA should be suspected even in the absence of prior diabetes history. Close monitoring after drug hypersensitivity is essential for the early detection of endocrine complications.

Keywords: New-onset, Diabetes, Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome.

*Corresponding author

Email: trandoanminhtuan@gmail.com **Phone:** (+84) 768548366 **Https://doi.org/10.52163/yhc.v66i4.2856**

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG KHỞI PHÁT SAU DỊ ỨNG ALLOPURINOL: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIỂM GẤP

Trần Doãn Minh Tuấn*

Bệnh viện Lê Văn Thịnh - 130 Lê Văn Thịnh, P. Bình Trung, Tp. Thủ Đức, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận: 03/04/2025

Ngày sửa: 03/05/2025; Ngày đăng: 11/07/2025

ABSTRACT

Mục tiêu: Báo cáo một trường hợp hiểm gấp về đái tháo đường khởi phát sau dị ứng Allopurinol, nhấn mạnh mối liên quan giữa phản ứng quá mẫn thuốc và rối loạn nội tiết.

Phương pháp nghiên cứu: Bệnh nhân nam 65 tuổi nhập viện vì phù mắt và tổn thương da sau khi sử dụng Allopurinol. Dù ngừng thuốc, triệu chứng vẫn tiếp diễn. Sau nhập viện, bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng tăng nhạy cảm thuốc và điều trị với corticoid, kháng histamin. Tình trạng toan chuyển hóa không đáp ứng điều trị dẫn đến lọc máu. Bệnh nhân sau đó xuất hiện tăng đường huyết nghiêm trọng, nhiễm toan ceton, được xác định là đái tháo đường típ 1.

Kết quả: Các xét nghiệm miễn dịch ghi nhận anti-GAD vùng xám, dương tính với HSV, EBV, CMV, gợi ý vai trò của yếu tố vi-rút trong cơ chế bệnh sinh. Sau điều trị insulin, bệnh nhân ổn định và xuất viện.

Kết luận: Đái tháo đường khởi phát sau dị ứng thuốc tuy hiếm gặp nhưng cần được lưu ý trong thực hành lâm sàng. Ở bệnh nhân có phản ứng quá mẫn, nếu xuất hiện toan chuyển hóa không rõ nguyên nhân, cần đánh giá nguy cơ nhiễm toan ceton do tăng đường huyết, ngay cả khi bệnh nhân không có tiền sử đái tháo đường. Việc theo dõi sát bệnh nhân sau dị ứng thuốc là cần thiết để phát hiện kịp thời các biến chứng nội tiết.

Từ khóa: Khởi phát, đái tháo đường, hội chứng tăng nhạy cảm với thuốc.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Dị ứng thuốc là tình trạng thường gặp, chiếm khoảng 1/3 số trường hợp phản ứng nghiêm trọng của thuốc, ảnh hưởng đến 10-20% số bệnh nhân nhập viện và hơn 7% dân số chung [1]. Allopurinol là một trong những tác nhân dị ứng thường gặp trên lâm sàng (trong 260 bệnh nhân thì có 1 trường hợp dị ứng Allopurinol, khoảng 0,4% người mới sử dụng Allopurinol) và là nguyên nhân hàng đầu của các phản ứng nặng trên da [2].

2. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nam, 65 tuổi, nhập viện vì phù mắt. Cách nhập viện 8 tuần, bệnh nhân được chẩn đoán gút và khởi động điều trị với Allopurinol. Sau điều trị thuốc 4 tuần, bệnh nhân xuất hiện sẩn đỏ ở thân mình, hai tay và chân nên bệnh nhân tự ý ngưng thuốc. Các triệu chứng vẫn duy trì sau khi bệnh nhân ngưng

thuốc cho đến thời điểm nhập viện.

Tiền căn: Cách nhập viện 1 năm, bệnh nhân nổi mẩn đỏ 1 tuần sau uống Allopurinol, triệu chứng hết khi ngưng thuốc; không có tiền căn đái tháo đường; không sử dụng thuốc nào khác trước đây.

Tại thời điểm nhập viện, bệnh nhân tỉnh, tiếp xúc tốt, Mạch 80 lần/phút, HA: 120/80 mmHg, SpO₂: 98%/Khí trời, Sẩn đỏ vùng thân mình, tay và chân, da tróc vảy vùng mặt và chân, các cơ quan khác không ghi nhận bất thường. Kết quả xét nghiệm sau nhập viện: WBC: 3.58 K/ μ L, Eos: 0.06 K/ μ L, Leu: 1.65 K/ μ L, Glucose: 131 mg/dL, AST: 14 U/L, ALT: 8 U/L, Creatinin: 3.21 mg/dL, eGFR: 19.2 ml/ph/1.73m² da, CRP: 59.2 mg/L

Bệnh nhân được chẩn đoán dị ứng thuốc, điều trị với kháng histamin đường uống và Methylprednisolone 40mg tiêm tĩnh mạch. Bệnh

*Tác giả liên hệ

Email: trandoanminhtuan@gmail.com Điện thoại: (+84) 768548366 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66i4.2856>

nhân bắt đầu xuất hiện tình trạng toan chuyển hóa từ ngày thứ 2 sau nhập viện và tiến triển tăng dần. Bệnh nhân không đáp ứng liệu pháp bù Bicarbonate nên được lọc máu ngắt quãng vào ngày thứ 3. Sau lọc máu, tình trạng toan chuyển hóa cải thiện nhưng xuất hiện tình trạng toan chuyển hóa trở lại vào ngày thứ 4 nên được lọc máu ngắt quãng lần 2. Tình trạng toan kiềm được cải thiện sau lọc máu nhưng lại tái lập sau đó. Bệnh nhân được xét nghiệm kiểm tra glucose máu và xác định tình trạng toan ceton do tăng đường huyết (glucose máu 612 mg/dL, ceton máu 8.07 mmol/L, pH 7,258, pCO₂ 17,3 mmHg, HCO₃⁻ 7,7 mmol/L, Anion gap 25). Bệnh nhân được điều trị theo phác đồ nhiễm toan ceton do tăng đường huyết với insulin tĩnh mạch, bù dịch. Tình trạng cải thiện và bệnh nhân được ngưng insulin tĩnh mạch vào ngày thứ 8, chuyển sang tiêm insulin dưới da. Dựa trên các xét nghiệm cận lâm sàng, bệnh nhân phù hợp với tình trạng đái tháo đường típ 1 [3].

Bệnh nhân được theo dõi các dấu hiệu tái nhiễm toan ceton, thực hiện thêm một số xét nghiệm đánh giá (bảng 1, 2), tiếp tục điều trị với corticoid đường uống và insulin tiêm dưới da trong những ngày tiếp theo. Bệnh nhân được xuất viện khỏe mạnh vào ngày thứ 18 sau nhập viện.

Bảng 1. Xét nghiệm đánh giá tuyến tụy và tuyến giáp

Xét nghiệm	Kết quả	Đơn vị	Khoảng tham chiếu
C-peptid	0,494	ng/mL	1,1 – 4,4
Anti-GAD	0,76	U/mL	< 1,0; GZ: 1 – 1,05
ICA	0,97		< 0,95; GZ: 0,95 – 1,05
TSH	2,324	μIU/ml	0,27-4,2
FT4	0,8	ng/dL	0,7-1,85
FT3	2,58	pg/L	2,3-4,2
TRAb	<0,3	UI/L	<=1,22
Anti-TPO	2,0	UI/mL	<9

Bảng 2. Xét nghiệm kháng thể một số vi-rút thường gặp

Xét nghiệm	Kết quả	Khoảng tham chiếu
HBsAg	Âm tính	Âm tính
HCV-Ab	Âm tính	Âm tính
HIV-Ab	Âm tính	Âm tính
HSV1,2 IgG	Dương tính	Âm tính
EBV IgG	Dương tính	Âm tính
CMV IgG	Dương tính	Âm tính

3. BÀN LUẬN

Hội chứng tăng nhạy cảm Allopurinol đã được ghi nhận từ nhiều thập kỷ trước và được xác định khi có các đặc điểm: Tiền sử rõ ràng về việc phơi nhiễm với Allopurinol, không tiếp xúc với thuốc khác có thể gây ra bệnh cảnh tương tự, bệnh cảnh lâm sàng bao gồm 2 tiêu chuẩn chính (suy giảm chức năng thận, tổn thương tế bào gan, phát ban) hoặc 1 tiêu chuẩn chính và 1 tiêu chuẩn phụ (sốt, tăng BC ái toan, tăng BC Lympho) [4].

Hội chứng tăng nhạy cảm do thuốc được xác định khi có đủ 7 tiêu chuẩn (loại điển hình) hoặc 5 trong 7 tiêu chuẩn (loại không điển hình). Allopurinol là một trong những tác nhân thuốc thường gặp trong hội chứng này. Khác với Steven-Johnson, hội chứng này thường xuất hiện muộn hơn (trên 3 tuần), không có tổn thương da hay niêm mạc, có sự xuất hiện của yếu tố vi-rút và liên quan đến yếu tố tự miễn [5].

Trên thế giới, đã có một số trường hợp Đái tháo đường khởi phát sau hội chứng tăng nhạy cảm do thuốc được ghi nhận tại các quốc gia như Mỹ, Nhật Bản, Đài Loan, Trung Quốc. Trong số 746 bệnh nhân dị ứng thuốc trong khảo sát, có 4 trường hợp tiến triển thành Đái tháo đường típ 1 thể Fulminant trong 3 năm. Tần suất Đái tháo đường típ 1 thể Fulminant trong các trường hợp dị ứng thuốc (0.54%) cao hơn dân số chung ở Nhật Bản (0.010%) [6].

Các đặc điểm ghi nhận trong tình huống này đã được tổng hợp từ 27 trường hợp từ năm 2001 đến năm 2018, với các đặc điểm chính như sau [7]: 21 trường hợp là ĐĐT típ 1 thể Fulminant, 5 trường hợp ĐĐT típ 1, 1 trường hợp ĐĐT típ 2; 3 trường hợp có nguyên nhân do Allopurinol; 11 trường hợp là nam, 16 trường hợp là nữ; Độ tuổi từ 5 đến 78, trung bình là 46, trung vị là 50; Thời gian trung bình khởi phát sau dị ứng là 21 ngày; 27 trường hợp được xét nghiệm kháng thể kháng tiểu đảo tụy, trong đó có 4 trường hợp anti-GAD (+); 13/16 trường hợp (81.3%) có sự tái hoạt HHV-6; 3 trường hợp đái tháo đường kèm viêm tụy cấp và 2 trường hợp kèm viêm giáp; Không có trường hợp nào tử vong.

Cho đến hiện tại, cơ chế bệnh sinh của tình trạng này vẫn chưa rõ và chủ yếu được lý giải bằng 2 giả thuyết: sự hoạt động của tế bào T điều hòa (regulation T-cell) và tái hoạt động của vi-rút [8].

Bệnh nhân của chúng tôi khởi phát tình trạng đái tháo đường sau 5 tuần kể từ thời điểm xuất hiện hội chứng tăng nhạy cảm do thuốc, xét nghiệm anti-GAD trong vùng xám, dương tính với xét nghiệm HSV1,2 IgG, HBV IgG, HCV IgG.

4. KẾT LUẬN

Đái tháo đường khởi phát sau dị ứng thuốc tuy hiếm gặp nhưng không nên bỏ qua trong thực hành lâm sàng. Bệnh nhân sau dị ứng thuốc, nếu xuất hiện tình trạng toan chuyển hóa không giải thích được vẫn nên cảnh giác với tình huống toan ceton do tăng đường huyết dù cho đường huyết lúc nhập viện bình thường và không có tiền căn đái tháo đường. Bệnh nhân có xét nghiệm miễn dịch dương tính với EBV, CMV, HSV dễ diễn tiến thành bệnh lý nội tiết sau dị ứng thuốc nên cần được chú ý theo dõi trong những tình huống này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Eva Rebelo Gomes and Pascal Demoly. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2005, 5(4): 309-316.
- [2] Chien-Yi Yang, Chi-Hua Chen, Shin-Tarng Deng và cộng sự. Allopurinol Use and Risk of Fatal Hypersensitivity Reactions: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *JAMA Internal Medicine*, 2015, 175(9): 1550-1557.
- [3] Akihisa Imagawa, Toshiaki Hanafusa, Takuya Awata và cộng sự. Report of the Committee of the Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus: New diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012). *Journal of Diabetes Investigation*, 2012, 3(6): 536-539.
- [4] Joyce Z. Singer and Stanley L. Wallace. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis & Rheumatism*, 1986, 29(1): 82-87.
- [5] Tetsuo Shiohara and Yoshiko Mizukawa. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergology International*, 2019, 68(3): 301-308.
- [6] Hiroshi Onuma, Mikiko Tohyama, Akihisa Imagawa và cộng sự. High Frequency of HLA B62 in Fulminant Type 1 Diabetes with the Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, 97(12): E2277-E2281.
- [7] Bizhen Zhu, Jinzhun Wu, Guobing Chen và cộng sự. Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus Caused by Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A Case Report and Review of the Literature. *Frontiers in Endocrinology*, 2019, 10(
- [8] Tetsuo Shiohara. The role of viral infection in the development of severe drug eruptions. *Dermatologica Sinica*, 2013, 31(4): 205-210.