

NỒNG ĐỘ HUYẾT THANH INTERLEUKIN-1 BETA, INTERLEUKIN-6 VÀ INTERLEUKIN-8 TRONG HỒNG BAN ĐA DẠNG LAN TỎA

Lê Hữu Doanh^{1,2}, Phạm Thị Lan^{1,2}, Phạm Thị Minh Phương², Nguyễn Thị Hà Vinh^{1,2}
Lê Huyền My², Nguyễn Thị Thanh Thủy², Đào Hữu Ghi² và Trần Thị Huyền^{1,2,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Da liễu Trung ương

Hồng ban đa dạng (erythema multiforme - EM) là một bệnh có thương tổn da - niêm mạc điển hình trên lâm sàng. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh có thể liên quan tới các nhiễm trùng, sự hoạt động của các tế bào miễn dịch và các cytokine. Đây là một nghiên cứu mô tả cắt ngang khảo sát nồng độ huyết thanh interleukin-1 beta (IL-1 β), IL-6 và IL-8 trong EM có thương tổn da lan tỏa. Kỹ thuật hấp phụ miễn dịch vi hạt đánh dấu huỳnh quang được sử dụng để phát hiện đồng thời nhiều cytokine. Kết quả cho thấy, ở nhóm EM, nồng độ huyết thanh IL-1 β , IL-6 và IL-8 lần lượt là $6,9 \pm 18,8$ pg/ml; $147,4 \pm 597,9$ pg/ml và $231,6 \pm 562,4$ pg/ml, thấp hơn so với nồng độ các cytokine này ở nhóm khỏe mạnh (lần lượt là $515,5 \pm 640,8$ pg/ml, $3321,5 \pm 4186,7$ pg/ml và $1396,8 \pm 895,1$ pg/ml), $p < 0,001$. Nồng độ huyết thanh IL-6 ở các bệnh nhân EM có thương tổn niêm mạc cao hơn so với các bệnh nhân EM không có thương tổn niêm mạc ($756,8 \pm 1482,0$ pg/ml so với $38,6 \pm 131,8$ pg/ml, $p < 0,01$).

Từ khóa: Herpes simplex virus, hồng ban đa dạng lan tỏa, interleukin-1 beta, interleukin-6, interleukin-8.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hồng ban đa dạng (erythema multiforme - EM) là một bệnh có thương tổn da - niêm mạc, được mô tả đầu tiên bởi von Hebra vào năm 1860.¹ Thương tổn da đặc trưng là các hình bia bán điển hình và/hoặc không điển hình. Bệnh được chia thành thể nhẹ (không có thương tổn niêm mạc, chỉ có thương tổn da và môi) và thể nặng (có thương tổn niêm mạc). Các vị trí niêm mạc hay có thương tổn là mắt, miệng, mũi và vùng sinh dục. Nguyên nhân của bệnh chưa rõ, tuy nhiên, EM có thể do thuốc hoặc liên quan tới các tình trạng nhiễm trùng. Trong đó, herpes simplex virus (HSV) được xem là tác nhân có liên quan nhiều nhất tới EM, gây nên bệnh cảnh đa dạng, với các thương tổn hình bia bán điển hình phân bố ở các đầu cực, thương tổn niêm

mạc, thậm chí là các hình bia bán khổng lồ, lan tỏa, phân bố ở tay, chân, thân mình, mặt.¹⁻³ EM do *Mycoplasma pneumoniae* có thương tổn niêm mạc miệng là chính, khá nặng nề, thương tổn da không có hoặc có ít.^{1,4,5} EM liên quan thuốc thường có thương tổn da lan tỏa (tay, chân, thân mình, các đầu cực, niêm mạc), tuy nhiên, một số trường hợp chỉ có thương tổn da - niêm mạc giới hạn (các niêm mạc và các vị trí đầu cực).^{1,6}

Cơ chế bệnh sinh của EM chưa rõ ràng. Các nghiên cứu tập trung chủ yếu vào EM liên quan với HSV.¹ Tuy không phân lập được HSV tại vị trí thương tổn da trong EM nhưng HSV-DNA được phát hiện bằng phương pháp PCR (polymerase chain reaction).³ Các tế bào sừng (biểu mô) của thượng bì mang các mảnh vỡ DNA của virus, bao gồm gene cho chuỗi polymerase của virus (gene *PoI*). Các DNA này khu trú ở các tế bào đáy và các tế bào gai ở các lớp sừng đáy. Protein *PoI* của virus được tổng hợp. EM được khởi động bằng sự bộc lộ của mảnh HSV-

Tác giả liên hệ: Trần Thị Huyền

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: drhuyentran@gmail.com

Ngày nhận: 26/09/2023

Ngày được chấp nhận: 17/10/2023

DNA, vốn được vận chuyển và kích hoạt bởi các tế bào đơn nhân máu ngoại vi, chủ yếu là đại thực bào và tế bào Langerhans CD34+. Các đáp ứng viêm được bắt đầu bởi sự bộc lộ gene virus ở da và sự huy động của các tế bào Th1 đặc hiệu với HSV. Ban đầu chỉ có các phản ứng miễn dịch đặc hiệu với virus, sau đó là các phản ứng không đặc hiệu được khuếch đại bởi các tế bào T tự hoạt hóa (autoactive). Các cytokine được sản xuất bởi các tế bào này tạo ra phản ứng quá mẫn chậm, như hình ảnh quan sát thấy trên mô bệnh học thương tổn EM.¹ Tế bào T hỗ trợ 1 (T helper 1-Th1) đóng vai trò quan trọng, interferon-gamma (IFN- γ) được tế bào này sản xuất có nhiều vai trò trong cơ chế bệnh sinh của EM: tăng khả năng trình diện kháng nguyên của các tế bào keratin; tăng giải phóng các cytokine; tăng ly giải các tế bào sừng bởi các đại thực bào và các tế bào T gây độc; hoạt hóa các đại thực bào.^{7,8} Ngoài ra, còn có vai trò của các interleukin (IL) khác như IL-17. Theo Akkurt và cộng sự, nồng độ IL-17A huyết thanh của nhóm EM (thể nặng và thể nhẹ) là 49,9 pg/ml, của nhóm khỏe mạnh là 42,7 pg/ml. Khi nhuộm hóa mô miễn dịch, các tế bào trung bì bắt màu của IL-17 được quan sát thấy ở tất cả các mẫu.⁹ Caproni cho thấy các mẫu sinh thiết da của dị ứng thuốc bộc lộ các cytokine như TNF- α (tumor necrotic factor-alpha, yếu tố hoại tử α), IFN- γ , IL-2, IL-5, IL-13, CCR3 (C-C chemokine receptor type 3), CXCR3 (C-X-C motif chemokine receptor 3) và CXCR4 mạnh hơn các mẫu da EM. Tất cả các mẫu da của dị ứng thuốc và EM bộc lộ các cytokine mạnh hơn mẫu da người khỏe mạnh. So sánh các cytokine liên quan tới Th1 hoặc Th2 cho thấy đáp ứng Th1 ưu thế trong EM.¹⁰ Trong bệnh EM nói chung và EM có thương tổn da lan tỏa nói riêng, chưa có nhiều nghiên cứu về IL-1 β , IL-6 và IL-8. Đây là sản phẩm của các tế bào tham gia vào cơ chế bệnh sinh của bệnh như đại thực bào, tế bào đơn nhân, tế bào T hỗ

trợ (Th) 1, 2, tế bào Langerhans, tế bào biểu mô.^{11,12} Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm khảo sát nồng độ huyết thanh IL-1 β , IL-6 và IL-8 trong EM có thương tổn da lan tỏa và mối liên quan của chúng với một số đặc điểm lâm sàng của bệnh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Có 33 bệnh nhân EM có thương tổn da lan tỏa và 32 người khỏe mạnh tham gia nghiên cứu. Lấy mẫu thuận tiện theo trình tự thời gian, không tính cỡ mẫu.

Nhóm bệnh nhân EM

Tiêu chuẩn chẩn đoán EM

Có thương tổn da là các hình bia bán điển hình (gồm ba vòng, giữa là mụn nước, tiếp theo là vòng hồng nhạt, ngoài cùng là vòng đỏ hơn, gồ cao so với nền da lành) và/hoặc không điển hình (chỉ có hai vòng nổi cao so với nền da lành). Có hoặc không có thương tổn niêm mạc kèm theo. Nguyên nhân do thuốc hoặc chưa rõ nguyên nhân. Chẩn đoán EM dựa trên lâm sàng, do ít nhất hai bác sỹ chuyên khoa da liễu thăm khám, nhận định chẩn đoán độc lập.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân EM vào nghiên cứu

Tuổi từ 18 trở lên; thương tổn da là các hình bia bán điển hình và/hoặc không điển hình phân bố lan tỏa (rộng khắp tay, chân, thân mình, mặt, các đầu cực), không có bóc tách thượng bì.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân EM có thương tổn hình bia bán điển hình khu trú ở các đầu cực (mặt, bàn tay, bàn chân, đầu gối, khuỷu tay, quanh các hốc tự nhiên). Các bệnh nhân đang có bệnh nhiễm trùng khác hoặc bệnh hệ thống, nội khoa khác phối hợp.

Nhóm chứng khỏe mạnh

Chúng tôi lấy 32 người khỏe mạnh làm nhóm

chúng. Những người này không có tiền sử dị ứng thuốc, không bị các bệnh nhiễm khuẩn, dị ứng (viêm mũi xoang, mày đay, viêm kết mạc mùa xuân, hen phế quản) hay các bệnh nội, ngoại khoa khác.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Đây là nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Các bước tiến hành nghiên cứu

Các đối tượng được chọn vào nghiên cứu theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện theo trình tự thời gian, được khai thác tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng, làm các xét nghiệm cơ bản, ghi chép lại trong bệnh án nghiên cứu.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 4/2017 tới tháng 8/2019 tại Bệnh viện Da liễu Trung ương (là nơi các bệnh nhân EM điều trị nội trú); Bộ môn Miễn dịch, Học viện Quân y (là nơi thực hiện xét nghiệm định lượng IL-1 β , IL-6 và IL-8 huyết thanh).

Lưu huyết thanh, định lượng các cytokine huyết thanh

Thực hiện sau khi có sự đồng thuận của người bệnh hoặc của người đại diện hợp pháp, ký vào bản chấp thuận. Mỗi bệnh nhân EM được lấy 4ml máu để tách huyết thanh lúc nhập viện. Mỗi người khỏe mạnh được lấy 4ml máu để tách huyết thanh. Các mẫu máu được đặt ở nhiệt độ phòng 10 - 20 phút, sau đó ly tâm 20 phút với tốc độ 2000 - 3000 vòng/phút, tách chiết huyết thanh và bảo quản ở nhiệt độ -80°C trước khi định lượng các cytokine huyết thanh. Sử dụng kỹ thuật hấp phụ miễn dịch vi hạt đánh dấu huỳnh quang (fluorescence covalent microbead immunosorbent assay) phát hiện đồng thời nhiều cytokine: IL-1 β , IL-6 và IL-8. Cytokine được phát hiện bằng phản ứng miễn dịch huỳnh quang kiểu sandwich trên bề mặt các vi hạt từ. Bề mặt của vi hạt được gắn sẵn

các phân tử kháng thể đơn dòng đặc hiệu với một quyết định kháng nguyên trên phân tử cytokine. Khi ủ mẫu xét nghiệm với hạt phủ kháng thể, các phân tử cytokine sẽ bị kháng thể đặc hiệu bắt giữ và bám vào bề mặt hạt. Sau đó, thêm kháng thể đơn dòng thứ hai đặc hiệu với một quyết định kháng nguyên khác của cytokine đã gắn biotin, tạo thành phức hợp miễn dịch gồm phân tử cytokine kẹp giữa hai kháng thể đơn dòng. Cuối cùng, phức hợp SA (streptavidin)-PE (phycoerythrin) được thêm vào sẽ gắn vào kháng thể đơn dòng thứ hai qua tương tác SA-biotin. Dưới tác động của tia laser bước sóng tử ngoại, PE sẽ phát ra ánh sáng huỳnh quang, chứng tỏ cytokine có mặt trong mẫu xét nghiệm. Lượng PE gắn vào tỷ lệ thuận với lượng kháng thể thứ hai, hay lượng cytokine có trên bề mặt hạt từ. Dựa vào mật độ huỳnh quang phát ra từ các hạt được ủ với nồng độ cytokine cho phép định lượng được cytokine. Hóa chất và sinh phẩm xét nghiệm do hãng Thermo Fisher Scientific (Mỹ) sản xuất. Hệ thống Luminex-200 và phần mềm điều khiển đi kèm (hãng Luminex, Mỹ, chế tạo và cài đặt) được sử dụng để làm xét nghiệm.

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. Dùng test Shapiro-Wilk (cho cỡ mẫu dưới 50) để khảo sát sự phân bố chuẩn của một biến định lượng trước khi so sánh các biến định lượng. Các test thống kê được sử dụng để so sánh hai trung bình: t-test cho các biến có phân bố chuẩn, các test phi tham số (Wilcoxon và Mann-Whitney U) cho các biến không có phân bố chuẩn. 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, Trường Đại học Y Hà Nội theo quyết định

số 04NCS17/HĐĐĐ-ĐHYHN, ngày 08 tháng 02 năm 2018.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân EM tham gia nghiên cứu (n = 33)

| Đặc điểm | n | % |
|-------------------------------|----|------|
| Giới tính, n (%) | | |
| Nữ | 23 | 69,7 |
| Nam | 10 | 30,3 |
| Thời gian bị bệnh | | |
| < 1 tuần | 22 | 66,7 |
| ≥ 1 tuần | 11 | 33,3 |
| Tiền sử dùng thuốc | | |
| Có | 20 | 60,6 |
| Không | 13 | 39,4 |
| Ngứa | | |
| Có | 32 | 97 |
| Không | 1 | 3 |
| Phân bố | | |
| Lan tỏa | 33 | 100 |
| Thương tổn niêm mạc | | |
| Có | 5 | 15,2 |
| Không | 28 | 84,8 |
| Sốt | | |
| Có | 10 | 30,3 |
| Không | 23 | 69,7 |
| Số lượng thương tổn da | | |
| 20 - 50 sẩn | 3 | 9,1 |
| > 50 sẩn | 30 | 90,9 |
| Tăng tổng số bạch cầu | | |
| Có | 18 | 54,5 |
| Không | 15 | 45,5 |

Có 33 bệnh nhân EM lan tỏa tham gia nghiên cứu. Tuổi trung bình là $42,2 \pm 17,5$, thấp nhất là 19, cao nhất là 76. Nữ giới chiếm 69,7%; nam giới chiếm 30,3%. Thời gian bị bệnh chủ yếu dưới 1 tuần (66,7%), còn lại là từ 1 tuần trở lên. Có 60,6% bệnh nhân có dùng thuốc, 39,4% bệnh nhân không dùng thuốc trước khi khởi phát bệnh. Không bệnh nhân nào có tiền sử bị nhiễm hay tái hoạt HSV trước đó. Hầu hết, các bệnh nhân có ngứa (97%), thương tổn

phân bố lan tỏa, 90,9% bệnh nhân có trên 50 thương tổn da (sẩn, hình bia bắn điển hình hay không điển hình). Có 10% bệnh nhân có sốt kèm theo. Tỷ lệ có thương tổn niêm mạc (một hay hai niêm mạc trở lên) là 15,2%. Tỷ lệ bệnh nhân có tăng tổng số bạch cầu trong máu ngoại vi là 54,5% (Bảng 1). Ở nhóm khỏe mạnh, tuổi trung bình là $28,5 \pm 4,7$ (dao động từ 22 - 46); tỷ lệ nam và nữ bằng nhau (đều chiếm 50%).

Bảng 2. Nồng độ huyết thanh các cytokine ở nhóm EM và nhóm khỏe mạnh

| Cytokine (pg/ml) | Nhóm EM (n = 33) | Nhóm khỏe mạnh (n = 32) | p* |
|-------------------------------|---------------------|----------------------------|---------|
| IL-1β | | | |
| Trung bình \pm SD | 6,9 \pm 18,8 | 515,5 \pm 640,8 | |
| Khoảng | 0,5 - 79,8 | 0,5 - 1876,4 | < 0,001 |
| Trung vị | 0,5 | 215,9 | |
| IL-6 | | | |
| Trung bình \pm SD | 147,4 \pm 597,9 | 3321,5 \pm 4186,7 | |
| Khoảng | 1,1 - 3403,6 | 1,1 - 15394,7 | < 0,001 |
| Trung vị | 1,1 | 1419,8 | |
| IL-8 | | | |
| Trung bình \pm SD | 231,6 \pm 562,4 | 1396,8 \pm 895,1 | |
| Khoảng | 1,86 - 2843,3 | 218,5 - 4074,4 | < 0,001 |
| Trung vị | 47,7 | 1323,9 | |

* Test Mann-Whitney U; SD: Standard Deviation-độ lệch chuẩn

Ở nhóm EM, nồng độ huyết thanh IL-1 β , IL-6 và IL-8 lần lượt là $6,9 \pm 18,8$ pg/ml; $147,4 \pm 597,9$ pg/ml và $231,6 \pm 562,4$, thấp hơn so với nồng độ các cytokine này ở nhóm khỏe

mạnh (lần lượt là $515,5 \pm 640,8$ pg/ml, $3321,5 \pm 4186,7$ pg/ml và $1396,8 \pm 895,1$ pg/ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (Bảng 2).

Bảng 3. Nồng độ huyết thanh các cytokine ở nhóm EM theo thương tổn niêm mạc

| Cytokine (pg/ml) | Có (n = 5) | Không có (n = 28) | p |
|-------------------------------|--------------------|-------------------|--------|
| IL-1β | | | |
| Trung bình \pm SD | 21,1 \pm 31,9 | 4,4 \pm 14,9 | |
| Khoảng | 0,5 - 73,3 | 0,5 - 79,8 | > 0,05 |
| Trung vị | 0,5 | 0,5 | |
| IL-6 | | | |
| Trung bình \pm SD | 756,8 \pm 1482,0 | 38,6 \pm 131,8 | |
| Khoảng | 1,1 - 3403,6 | 1,1 - 687,1 | < 0,01 |
| Trung vị | 165,5 | 1,1 | |
| IL-8 | | | |
| Trung bình \pm SD | 923,0 \pm 1278,8 | 108,1 \pm 167,9 | |
| Khoảng | 1,9 - 2843,3 | 1,9 - 672,0 | > 0,05 |
| Trung vị | 109,6 | 44,6 | |

* Test Mann-Whitney U; SD: Standard Deviation-độ lệch chuẩn

Nồng độ huyết thanh IL-1 β và IL-8 của 5 bệnh nhân EM có thương tổn niêm mạc (EM thể nặng) lần lượt là 21,1 \pm 31,9 pg/ml và 923,0 \pm 1278,8 pg/ml, không khác biệt so với nồng độ các IL này ở 28 bệnh nhân không có thương tổn niêm mạc (EM thể nhẹ), 4,4 \pm 14,9 pg/ml và 108,1 \pm 167,9

pg/ml, tương ứng, với p > 0,05. Nồng độ huyết thanh IL-6 ở các bệnh nhân EM có thương tổn niêm mạc cao hơn so với các bệnh nhân không có thương tổn niêm mạc (756,8 \pm 1482,0 pg/ml so với 38,6 \pm 131,8, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,01) (Bảng 3).

Bảng 4. Nồng độ huyết thanh các cytokine ở nhóm EM theo triệu chứng sốt

| Cytokine (pg/ml) | Có sốt (n = 10) | Không sốt (n = 23) | p |
|-------------------------------|-----------------|--------------------|--------|
| IL-1β | | | |
| Trung bình \pm SD | 4,6 \pm 9,5 | 7,9 \pm 21,8 | |
| Khoảng | 0,5 - 30,9 | 0,5 - 79,8 | > 0,05 |
| Trung vị | 0,5 | 0,5 | |
| IL-6 | | | |
| Trung bình \pm SD | 44,1 \pm 73,1 | 192,4 \pm 714,8 | |
| Khoảng | 1,1 - 191,3 | 1,1 - 3403,6 | > 0,05 |
| Trung vị | 1,1 | 1,1 | |

| Cytokine (pg/ml) | Có sốt (n = 10) | Không sốt (n = 23) | p |
|------------------|-----------------|--------------------|--------|
| IL-8 | | | |
| Trung bình ± SD | 223,3 ± 501,9 | 235,2 ± 597,4 | |
| Khoảng | 1,9 - 1644,5 | 1,9 - 2843,3 | > 0,05 |
| Trung vị | 78,3 | 1,9 | |

* Test Mann-Whitney U; SD: Standard Deviation-độ lệch chuẩn

Nồng độ huyết thanh IL-1 β , IL-6 và IL-8 ở 10 bệnh nhân EM có sốt lần lượt là 4,6 ± 9,5 pg/ml; 44,1 ± 73,1 pg/ml và 223,3 ± 501,9 pg/ml; không khác biệt so với các nồng độ này ở 23 bệnh nhân không có sốt (lần lượt là 7,9 ± 21,8 pg/ml; 192,4 ± 714,8 pg/ml và 235,2 ± 597,4 pg/ml) (Bảng 4).

Bảng 5. Nồng độ huyết thanh các cytokine ở nhóm EM theo thời gian bị bệnh

| Cytokine (pg/ml) | < 1 tuần (n = 22) | ≥ 1 tuần (n = 11) | p |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|--------|
| IL-1β | | | |
| Trung bình ± SD | 9,7 ± 22,7 | 1,5 ± 2,5 | |
| Khoảng | 0,5 - 79,8 | 0,5 - 8,8 | > 0,05 |
| Trung vị | 0,5 | 0,5 | |
| IL-6 | | | |
| Trung bình ± SD | 216,0 ± 727,9 | 10,3 ± 20,5 | |
| Khoảng | 1,1 - 3403,6 | 1,1 - 51,7 | > 0,05 |
| Trung vị | 1,1 | 1,1 | |
| IL-8 | | | |
| Trung bình ± SD | 309,5 ± 674,2 | 75,8 ± 132,3 | |
| Khoảng | 1,9 - 2843,3 | 1,9 - 412,8 | > 0,05 |
| Trung vị | 1,9 | 1,9 | |

* Test Mann-Whitney U; SD: Standard Deviation-độ lệch chuẩn

Nồng độ huyết thanh IL-1 β , IL-6 và IL-8 ở 22 bệnh nhân bị bệnh dưới 1 tuần lần lượt là 9,7 ± 22,7pg/ml; 216,0 ± 727,9 pg/ml và 309,5 ± 674,2 pg/ml; không khác biệt so với các nồng độ này ở 11 bệnh nhân bị bệnh từ 1 tuần trở lên (lần lượt là 1,5 ± 2,5 pg/ml; 10,3 ± 20,5 pg/ml và 75,8 ± 132,3 pg/ml) (Bảng 5).

IV. BÀN LUẬN

Kết quả trong nghiên cứu này cho thấy ở nhóm EM có thương tổn da lan tỏa, nồng độ huyết thanh IL-1 β , IL-6 và IL-8 thấp hơn so với nhóm khỏe mạnh. Nồng độ huyết thanh IL-6 ở các bệnh nhân EM có thương tổn niêm mạc cao hơn so với các bệnh nhân không có thương tổn

niêm mạc. Nồng độ huyết thanh IL-1 β , IL-6 và IL-8 không có sự khác biệt giữa các bệnh nhân EM có sốt và không sốt, bị bệnh dưới một tuần hay từ một tuần trở lên.

Gia đình IL-1 gồm các cytokine như IL-1 α , IL-1 β , IL-18 và các cytokine khác. IL-1 β được sản xuất bởi các tế bào đơn nhân, đại thực bào, tế bào Langerhans, tế bào có tua; IL-1 α do các tế bào biểu mô, bao gồm tế bào keratin sản xuất. IL-1 α được dự trữ trong bào tương, khi tế bào bị tổn thương, IL-1 α 31-kDa có hoạt tính sinh học được giải phóng, gây ra phản ứng viêm. IL-1 β kích thích các tế bào Langerhans di chuyển khỏi thượng bì trong giai đoạn đầu của phản ứng quá mẫn do tiếp xúc, dẫn tới sự xâm nhập của các tế bào Langerhans ở các hạch lympho.¹¹ Nồng độ IL-1 β của nhóm EM có thương tổn da lan tỏa trong nghiên cứu này thấp hơn so với nhóm khỏe mạnh. Vai trò của IL-1 β trong EM không rõ ràng, vì ở nhóm khỏe mạnh, nồng độ huyết thanh của cytokine này cao hơn rất nhiều so với nhóm EM. Chúng tôi chưa giải thích được vì sao lại có kết quả này. Thực tế, nồng độ cytokine huyết thanh có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố, sự sản xuất và hoạt động qua lại của các cytokine rất phức tạp.¹¹

Interleukin-6 là một cytokine quan trọng trong các bệnh da, được sản xuất bởi tế bào keratin, nguyên bào sợi, tế bào nội mô cũng như tế bào đơn nhân, đại thực bào, lympho B và lympho T. Dưới một số điều kiện nhất định, IL-6 kích thích sự biệt hóa của các tế bào keratin. Trong bệnh vẩy nến có tăng bậc lộ IL-6, virus HHV8 (human herpesvirus 8) sản xuất ra các chất tương đồng IL-6, có vai trò trong cơ chế bệnh sinh của các bệnh liên quan tới HHV-8 như sarcom Kaposi, u lympho ở các khoang cơ thể. IL-6 có hiệu lực kháng viêm, ức chế giải phóng IL-1 và yếu tố hoại tử α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) từ đại thực bào, điều hòa hoạt động tế bào TCD4+, kích thích

sản xuất IL-4 trong quá trình biệt hóa Th2, ức chế biệt hóa Th1. IL-6 cũng là yếu tố biệt hóa tế bào lympho B và sản xuất các globulin miễn dịch, đóng vai trò quan trọng trong nhiễm khuẩn huyết, hội chứng đáp ứng viêm hệ thống.^{11,12} Trong nghiên cứu này, nồng độ IL-6 huyết thanh của nhóm EM thấp hơn so với nhóm khỏe mạnh. Nghiên cứu của Akkurt cho thấy nồng độ IL-6 ở nhóm EM là 28,29 pg/ml, cao hơn so với nhóm khỏe mạnh.⁹ Nghiên cứu của Hirahara cho thấy trong hội chứng Stevens-Johnson (Stevens Johnson syndrome, SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (toxic epidermal necrolysis, TEN), nồng độ IL-6 giảm mạnh vào ngày thứ 4 sau điều trị methylprednisolon liều pulse, so với trước điều trị, nhưng vào ngày thứ 19, nồng độ IL-6 bắt đầu tăng lên.¹³ Điều này chứng tỏ, liều cao corticosteroid toàn thân làm giảm nồng độ IL-6 nhưng khi các tế bào keratin bắt đầu tái sinh, hồi phục, nó sẽ sản xuất IL-6, góp phần giải thích nồng độ cao của IL-6 ở nhóm khỏe mạnh. Nồng độ IL-6 huyết thanh còn có thể bị ảnh hưởng bởi tình trạng nhiễm khuẩn. Theo nghiên cứu của Su và cộng sự, ở nhóm SJS/TEN chưa loại trừ nhiễm khuẩn huyết, nồng độ IL-6 là 259,2 pg/ml; sau khi đã loại trừ nhiễm khuẩn huyết là 131,3 pg/ml.¹⁴ Các bệnh nhân EM có thương tổn niêm mạc có thể có phản ứng viêm mạnh hơn và tình trạng nhiễm trùng kèm theo nên nồng độ IL-6 huyết thanh cao hơn so với các bệnh nhân EM không có thương tổn niêm mạc.

Interleukin-8 còn được gọi là chemokin CXCL8 (C-X-C motif chemokine ligand 8) được sản xuất bởi đại thực bào và các tế bào khác như tế bào biểu mô, tế bào nội mô, tế bào cơ trơn đường hô hấp. Nó là yếu tố hấp dẫn bạch cầu đa nhân trung tính và các bạch cầu hạt khác di cư tới ổ viêm. Trong bệnh vẩy nến, mật độ dày các bạch cầu đa nhân trung tính ở thượng bì là do nồng độ cao của IL-8. Ngoài ra, IL-8

còn kích thích thực bào. Khi vi khuẩn xâm nhập vào cơ thể, đại thực bào là tế bào đầu tiên tiếp xúc và tiêu diệt vi khuẩn, đồng thời bài tiết IL-8 để hấp dẫn bạch cầu đa nhân trung tính tới ổ viêm.¹¹ Nghiên cứu của Akkurt cho thấy nồng độ IL-8 huyết thanh của nhóm EM là 2,05 pg/ml, cao hơn so với nhóm khỏe mạnh.⁹ Có sự khác nhau lớn về nồng độ IL-8 huyết thanh giữa nghiên cứu của chúng tôi và của tác giả này. Tuy nhiên, một nghiên cứu khác về SJS/TEN có kết quả tương đồng với chúng tôi. Nồng độ IL-8 huyết thanh của nhóm SJS/TEN chưa loại trừ nhiễm khuẩn huyết là 1127,8 pg/ml; sau khi đã loại trừ nhiễm khuẩn huyết là 174,3 pg/ml; ở nhóm bệnh nhân SJS/TEN sống sót, nồng độ IL-8 thấp hơn so với nhóm tử vong (64,3 pg/ml so với 641,6 pg/ml). Tác giả cho rằng nồng độ IL-8 cũng có giá trị tiên lượng mức độ nặng và tử vong trong SJS/TEN, tuy không bằng IL-15.¹⁶

Nghiên cứu này có một số hạn chế như các mẫu huyết thanh được bảo quản một thời gian trước khi làm xét nghiệm, một số người bệnh đã sử dụng các thuốc điều trị bệnh trước khi lưu mẫu huyết thanh, vì vậy có thể ảnh hưởng tới kết quả định lượng nồng độ các cytokine huyết thanh. Mặt khác, nghiên cứu chưa khảo sát sự có mặt của các cytokine, các tế bào viêm và các tế bào miễn dịch tại thương tổn da của EM.

V. KẾT LUẬN

Ở nhóm EM có thương tổn da lan tỏa, nồng độ huyết thanh IL-1 β , IL-6 và IL-8 thấp hơn so với nhóm khỏe mạnh. Nồng độ huyết thanh IL-6 ở các bệnh nhân EM có thương tổn niêm mạc cao hơn so với các bệnh nhân không có thương tổn niêm mạc.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn các quý đồng nghiệp ở Khoa Điều trị bệnh da phụ nữ và trẻ em, Khoa Điều trị bệnh da nam giới, Khoa Xét nghiệm Huyết học, Sinh hóa, Miễn dịch và

Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Da liễu Trung ương; Bộ môn Miễn dịch, Học viện Quân y 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. Roujeau JC, Mockenhaupt M. Erythema multiforme. *Fitzpatrick's Dermatology*. 2019, Vol. I. McGraw Hill Education. pp. 723-733.
2. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993; 129(1): 92-96.
3. Puerta-Pena M, Velasco-Tamariz V. Herpes-Associated Erythema Multiforme. *N Engl J Med*. 2021; 384(19): 1848. doi:10.1056/NEJMicm2033090.
4. Amode R, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, et al. Clinical and histologic features of Mycoplasma pneumoniae-related erythema multiforme: A single-center series of 33 cases compared with 100 cases induced by other causes. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 79(1): 110-117. doi:10.1016/j.jaad.2018.03.013.
5. Traves KP, Love G, Studdiford JS. Erythema Multiforme: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2019; 100(2): 82-88.
6. Goyache Moreno A, Annicchero Sanchez FJ. Antiepileptic-induced erythema multiforme with pulmonary involvement. *Med Clin (Barc)*. 2022; 158(9): 444-445. doi:10.1016/j.medcli.2021.07.016.
7. Samim F, Auluck A, Zed C, Williams PM. Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. *Dent Clin North Am*. 2013; 57(4): 583-596. doi:10.1016/j.cden.2013.07.001.

8. Aurelian L, Ono F, Burnett J. Herpes simplex virus (HSV)-associated erythema multiforme (HAEM): a viral disease with an autoimmune component. *Dermatol Online J*. 2003; 9(1):1.
9. Akkurt ZM, Uçmak D, Türkcü G, Yüksel H, Yildiz K, Arıca M. Expression of interleukin-17 in lesions of erythema multiforme may indicate a role for T helper 17 cells. *Cent-Eur J Immunol*. 2014; 39(3): 370-376. doi:10.5114/ceji.2014.45950.
10. Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, et al. Expression of cytokines and chemokine receptors in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2006; 155(4): 722-728. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07398.x.
11. Ho AW, Kupper TS. *Soluble mediators of the cutaneous immune system. Fitzpatrick's dermatology*. 2019, Vol. I. McGraw Hill Education. pp. 159-192.
12. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets--an updated view. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013:165974. doi:10.1155/2013/165974.
13. Hirahara K, Kano Y, Sato Y, et al. Methylprednisolone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: clinical evaluation and analysis of biomarkers. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69(3): 496-498. doi:10.1016/j.jaad.2013.04.007.
14. Su SC, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, et al. Interleukin-15 Is Associated with Severity and Mortality in Stevens-Johnson Syndrome/ Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2017; 137(5): 1065-1073. doi:10.1016/j.jid.2016.11.034.

Summary

SERUM LEVELS OF INTERLEUKIN-1 BETA, INTERLEUKIN-6 AND INTERLEUKIN-8 IN GENERALIZED ERYTHEMA MULTIFORME

Erythema multiforme (EM) is a mucocutaneous inflammatory condition characterized by distinctive clinical lesions. EM's etiology and pathogenesis may be related to infections and the activity of immune cells and cytokines. This cross-sectional descriptive study aimed to assess the serum levels of interleukin (IL)-1 beta (β), IL-6, and IL-8 in generalized EM. A fluorescence covalent microbead immunosorbent assay was used to simultaneously detect multiple cytokines. The results showed that, in the EM group, serum concentrations of IL-1 β , IL-6, and IL-8 were 6.9 ± 18.8 pg/ml; 147.4 ± 597.9 pg/ml and 231.6 ± 562.4 , respectively. These concentrations were significantly lower than those in the healthy group (515.5 ± 640.8 pg/ml, 3321.5 ± 4186.7 pg/ml and 1396.8 ± 895.1 pg/ml, for IL-1 β , IL-6, and IL-8, respectively ($p < 0.001$). Additionally, among EM patients with mucosal lesions, IL-6 serum levels were significantly higher than those in EM patients without mucosal lesions (756.8 ± 1482.0 pg/ml vs. 38.6 ± 131.8 pg/ml, $p < 0.01$).

Keywords: Generalized erythema multiform, herpes simplex virus, interleukin-1 beta, interleukin-6, interleukin-8.