

NỒNG ĐỘ HUYẾT THANH INTERLEUKIN-15 TRONG HỘI CHỨNG STEVENS-JOHNSON/ HOẠI TỬ THƯƠNG BÌ NHIỄM ĐỘC

Trần Thị Huyền^{1,2,✉}, Lê Huyền My²

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Da liễu Trung ương

Hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) là những phản ứng nặng, thường do thuốc, có biểu hiện ở da, niêm mạc. Một số yếu tố về gen và miễn dịch được cho là có liên quan tới SJS/TEN, trong đó có interleukin-15. Trong nghiên cứu này, kỹ thuật hấp phụ miễn dịch vi hạt đánh dấu huỳnh quang (fluorescence covalent microbead immunosorbent assay, ProcartaPlex Immunoassay Panels kit, Thermo Fisher Scientific, USA) được sử dụng để xác định nồng độ interleukin-15 trong huyết thanh của các bệnh nhân SJS/TEN và phân tích mối tương quan của nó với mức độ bệnh. Sử dụng Mann-Whitney U test để so sánh nồng độ huyết thanh interleukin-15 của hai nhóm, Spearman rank correlation test để đánh giá sự tương quan. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi p -value < 0,05. Kết quả có 61 bệnh nhân (29 nam, 32 nữ; 21 bệnh nhân SJS và 40 bệnh nhân TEN), trung vị tuổi là 51 (khoảng tứ phân vị: 37 - 58) tuổi và 20 người khỏe mạnh tham gia nghiên cứu. Trung vị diện tích thương tổn da là 45% diện tích cơ thể (khoảng tứ phân vị: 8 - 70%). Điểm SCORTEN có trung vị là 2 (khoảng tứ phân vị: 1 - 2). Nồng độ interleukin-15 huyết thanh ở nhóm SJS/TEN có trung vị là 2,61 pg/ml (khoảng tứ phân vị: 1,49 - 4,04 pg/ml), ở nhóm TEN có trung vị là 2,61 pg/ml (khoảng tứ phân vị: 1,49 - 3,73 pg/ml), không cao hơn so với nhóm khỏe mạnh. Có mối liên quan giữa nồng độ interleukin-15 huyết thanh với điểm SCORTEN ở nhóm bệnh nhân SJS.

Từ khóa: Điểm SCORTEN, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, Interleukin-15.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (toxic epidermal necrolysis, TEN) là những phản ứng nặng, thường do thuốc, có biểu hiện ở da (severe cutaneous adverse drug reactions), tuy ít gặp nhưng nguy hiểm, đe dọa tính mạng người bệnh.¹ Tần suất của bệnh trong dân số chỉ khoảng 2/1.000.000 người nhưng tỷ lệ tử vong rất cao, có thể tới 30%. Các thuốc hay gây SJS/TEN là allopurinol, carbamazepin,

cotrimoxazol, abacavir. Khi thuốc có mặt trong cơ thể, triệu chứng xuất hiện đầu tiên là ban đỏ, ngứa, khu trú, sau đó lan rộng hơn, trợt da, hoại tử thượng bì, hình thành bọng nước. Thương tổn niêm mạc (miệng, mắt, mũi, sinh dục, hậu môn) hay gặp. Ở niêm mạc mắt có thể để lại các di chứng như sẹo, dính kết mạc, loét giác mạc.²

Đặc điểm sinh bệnh học chính của SJS/TEN là hiện tượng hoại tử, chết theo chương trình lan rộng của các tế bào keratin, quá trình được khởi động bởi các tế bào lympho T độc gây ra do thuốc.³⁻⁵ Sự trình diện thuốc giới hạn bởi phức hợp hòa hợp mô chủ yếu (major histocompatibility, MHC) hay kháng nguyên bạch cầu người (human leukocyte antigen,

Tác giả liên hệ: Trần Thị Huyền

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: drhuyentran@gmail.com

Ngày nhận: 14/06/2024

Ngày được chấp nhận: 02/07/2024

HLA) lớp I dẫn tới tăng sinh dòng TCD8+, xâm nhập vào da, sản xuất các yếu tố hòa tan làm cho các tế bào keratin chết theo chương trình.^{3,6,7} Một số nghiên cứu về SJS/TEN ở Việt Nam cho thấy có mối liên quan giữa *HLA-B*15:02* với SJS/TEN do carbamazepin.⁸ Định lượng nồng độ các cytokin có thể góp phần giúp kiểm soát bệnh tốt hơn và tiên lượng mức độ nặng của bệnh. Interleukin (IL)-15 liên quan tới hoạt động chức năng, sự tồn tại và phát triển của các tế bào diệt tự nhiên và TCD8+. Các phân tử *HLA* liên quan trong SJS/TEN đều thuộc lớp I, ủng hộ cho vai trò của TCD8+ trong cơ chế bệnh sinh của SJS/TEN, và gợi ý rằng IL-15 có thể có ý nghĩa trong cơ chế bệnh sinh của SJS/TEN.^{6,9} Nghiên cứu của Su cho thấy có mối liên quan giữa nồng độ huyết thanh IL-15 với mức độ nặng và nguy cơ tử vong ở người bệnh SJS/TEN.¹⁰ Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát nồng độ huyết thanh IL-15 và mối liên quan với mức độ bệnh ở các bệnh nhân SJS/TEN người Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Các bệnh nhân SJS/TEN điều trị nội trú từ tháng 3/2018 tới tháng 9/2020, tại Bệnh viện Da liễu Trung ương, được chọn vào nghiên cứu. Các triệu chứng lâm sàng, dấu hiệu sinh tồn, diện tích thương tổn da, điểm SCORTEN (Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis, chỉ số đánh giá mức độ nặng của hoại tử thượng bì), các chỉ số cận lâm sàng được thu thập.¹¹ Phân loại SJS/TEN dựa trên diện tích thương tổn da so với diện tích cơ thể: i) SJS: dưới 10%, ii) TEN: trên 30%, iii) và ranh giới SJS/TEN: 10 - 30%.¹

Các tiêu chuẩn lựa chọn bao gồm tuổi từ 17 trở lên, nhập viện sau khởi phát bệnh từ 1 - 10 ngày (thời điểm khởi phát là khi bắt đầu có thương tổn niêm mạc và/hoặc thương tổn da),

có điều trị hoặc chưa điều trị trước đó.

Tiêu chuẩn loại trừ: nhiễm HIV, suy đa tạng, nhiễm khuẩn máu. Nhóm chứng gồm những người khỏe mạnh, không bị dị ứng thuốc, không bị các bệnh nhiễm trùng, viêm, dị ứng đang hoạt động, tới kiểm tra sức khỏe tiền hôn nhân hoặc kiểm tra sức khỏe theo yêu cầu tại Bệnh viện Da liễu Trung ương.

2. Phương pháp

Lưu mẫu huyết thanh, định lượng nồng độ huyết thanh IL-15

Thực hiện sau khi có sự đồng thuận của người bệnh hoặc của người đại diện hợp pháp, người khỏe mạnh, ký vào bản chấp thuận. Mỗi bệnh nhân SJS/TEN và người khỏe mạnh được lấy 4ml máu để tách huyết thanh lúc nhập viện, thời gian từ khi khởi phát bệnh (bắt đầu có thương tổn da và/hoặc niêm mạc) tới lúc lấy mẫu huyết thanh dao động trong khoảng 1 - 10 ngày. 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 cytokin huyết thanh. Sử dụng kỹ thuật hấp phụ miễn dịch vi hạt đánh dấu huỳnh quang (fluorescence covalent microbead immunosorbent assay, ProcartaPlex Immunoassay Panels kit, Thermo Fisher Scientific, USA, Lot number: 383972-001) phát hiện đồng thời nhiều cytokin trong đó có IL-15. Cytokin 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 cytokin. Khi ủ mẫu xét nghiệm với hạt phủ kháng thể, các phân tử cytokin 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 cytokin đã gắn biotin, tạo thành phức hợp

miễn dịch gồm phân tử cytokin kẹp giữa hai kháng thể đơn dòng. Cuối cùng, phức hợp SA-PE (Streptavidin-Phycocerythin) 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 cytokin có mặt trong mẫu xét nghiệm. Lượng PE gắn vào tỷ lệ thuận với lượng kháng thể thứ hai, hay lượng cytokin có trên bề mặt hạt từ. Dựa vào mật độ huỳnh quang phát ra từ các hạt được ủ với nồng độ cytokin cho phép định lượng được cytokin. Các dung dịch pha mẫu, dung dịch pha sinh phẩm, dung dịch rửa do hãng R&D, Mỹ, sản xuất và cung cấp. Hệ thống Luminex-200 và phần mềm điều khiển đi kèm (hãng Luminex, Mỹ, chế tạo và cài đặt) được sử dụng. Xét nghiệm được thực hiện tại Bộ môn Miễn dịch - Học viện Quân y.

Xử lý số liệu

Các số liệu được kiểm tra và chuẩn hóa trước khi nhập. Phần mềm SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) được sử dụng để phân tích số liệu. Test Mann-Whitney U được sử dụng để so sánh hai biến định lượng phân bố không chuẩn. Test Spearman rank correlation để đánh giá mối tương quan giữa hai biến định lượng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

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 SJS/TEN và người khỏe mạnh

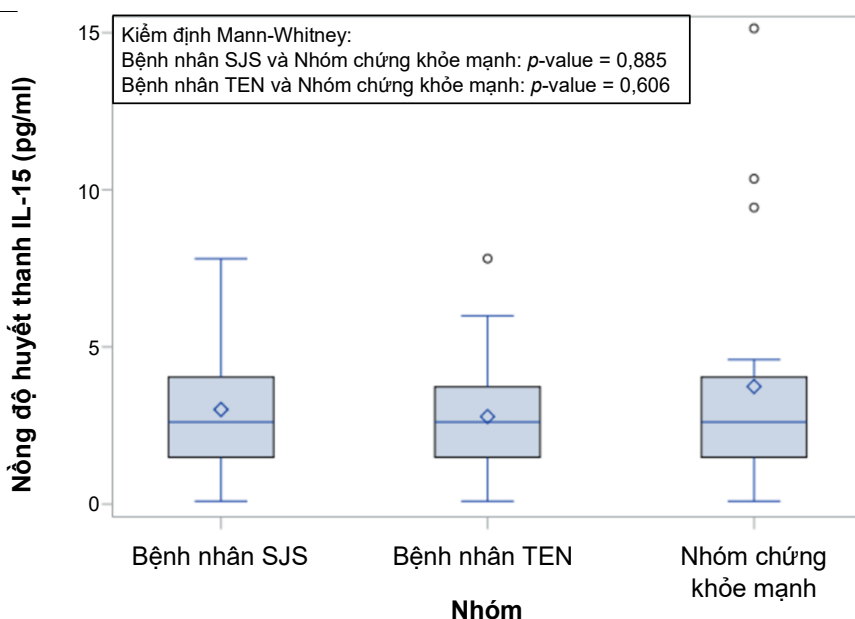
Đặc điểm	Nhóm SJS/ TEN (n = 61)		Nhóm SJS (n = 21)		Nhóm TEN (n = 40)		Nhóm khỏe mạnh (n = 20)	
Tuổi, trung vị (IQR)	51	37 - 58	43	32 - 54	52	38 - 59,5	49	36 - 55
<i>Giới tính, n (%)</i>								
Nam	29	47,54	9	42,86	20	50	11	55,00
Nữ	32	52,46	12	57,14	20	50	9	45,00
<i>Thể bệnh, n (%)</i>								
SJS	21	34,43	21	100	0	0	-	-
TEN	40	65,57	0	0	40	100	-	-
Diện tích thương tổn (% diện tích cơ thể), trung vị (IQR)	45	8 - 70	7	5-8	60	42,5-90	-	-
<i>Nguyên nhân, n (%)</i>								
Allopurinol	9	14,75	6	28,57	3	7,5	-	-
Carbamazepin	8	13,11	5	23,81	3	7,5	-	-
Phenylbutazon	1	1,64	1	4,76	0	0	-	-
Thuốc cổ truyền	19	31,15	2	9,52	17	42,5	-	-
Không rõ	24	39,34	7	33,33	17	42,5	-	-

Đặc điểm	Nhóm SJS/ TEN (n = 61)		Nhóm SJS (n = 21)		Nhóm TEN (n = 40)		Nhóm khỏe mạnh (n = 20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sốt, n (%)	37	60,66	13	61,90	24	60	-	-
Có thương tổn niêm mạc, n (%)	56	91,80	21	100	35	87,5	-	-
Có loét miệng, n (%)	55	90,16	21	100	34	85	-	-
Viêm phổi, n (%)	7	11,48	1	4,76	6	15	-	-
Tăng men gan, n (%)	24	39,34	8	38,10	16	40	-	-
Thương tổn thận, n (%)	19	31,15	7	33,33	12	30	-	-
Điểm SCORTEN, trung vị (IQR)	2	1 - 2	1	0-2	2	1-2	-	-

IQR, interquartile range (khoảng tứ phân vị); SCORTEN, Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis (chỉ số đánh giá mức độ nặng của hoại tử thượng bì); SJS, Stevens-Johnson syndrome (hội chứng Stevens-Johnson); TEN, Toxic Epidermal Necrolysis (hoại tử thượng bì nhiễm độc)

Có 61 bệnh nhân (29 nam, 32 nữ; 21 bệnh nhân SJS và 40 bệnh nhân TEN), trung vị tuổi là 51 (khoảng tứ phân vị: 37 - 58) tuổi và 20 người khỏe mạnh tham gia nghiên cứu. Trung vị diện tích thương tổn da là 45% diện tích cơ thể (khoảng tứ phân vị: 8 - 70%). Điểm SCORTEN

có trung vị là 2 (khoảng tứ phân vị: 1 - 2). Nhóm khỏe mạnh có trung vị tuổi là 25, nam chiếm 55%, nữ chiếm 45%. Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng khác của người bệnh SJS/TEN được thể hiện ở Bảng 1.



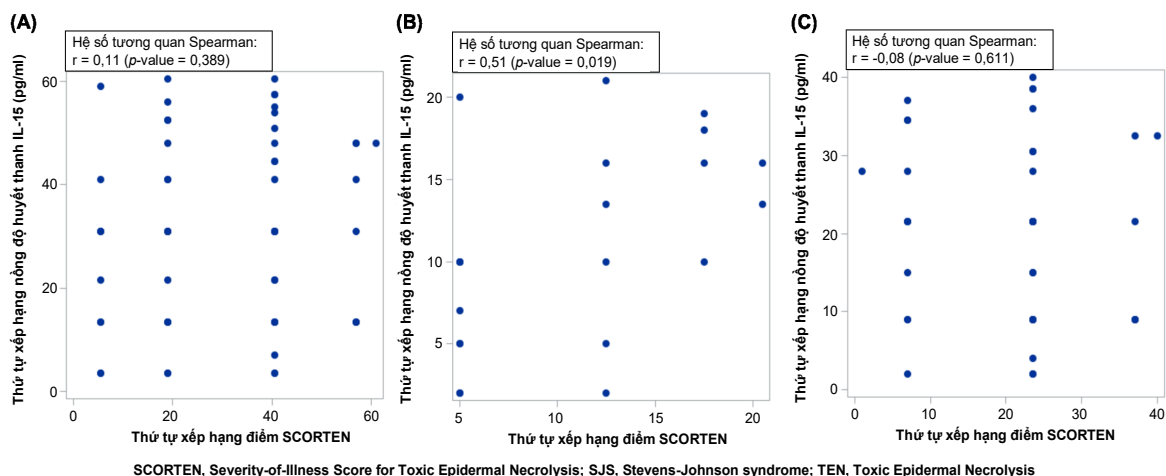
SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, Toxic Epidermal Necrolysis

Biểu đồ 1. So sánh nồng độ huyết thanh IL-15 của ba nhóm

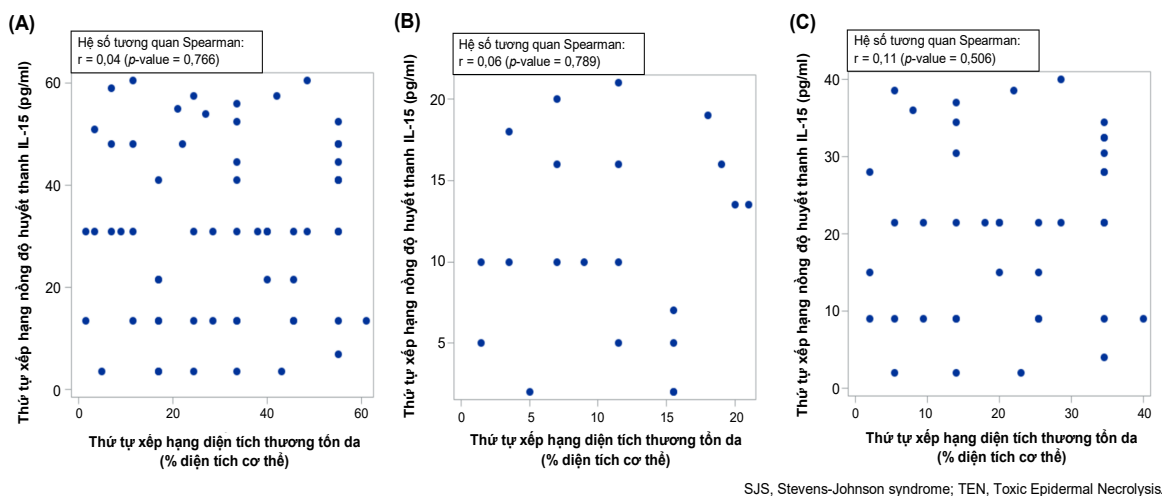
Nồng độ IL-15 huyết thanh ở nhóm SJS/TEN và nhóm SJS đều có trung vị là 2,61 pg/ml (khoảng tứ phân vị: 1,49 - 4,04 pg/ml), ở nhóm TEN có trung vị là 2,61 pg/ml (khoảng tứ phân vị: 1,49 - 3,73 pg/ml), không cao hơn so với nhóm khỏe mạnh (Biểu đồ 1).

Có mối tương quan giữa nồng độ IL-15

huyết thanh với điểm SCORTEN ở nhóm bệnh nhân SJS, nhưng không có ở nhóm bệnh nhân SJS/TEN nói chung và nhóm bệnh nhân TEN (Biểu đồ 2). Không có mối tương quan giữa nồng độ huyết thanh IL-15 với diện tích thương tổn da (Biểu đồ 3).



Biểu đồ 2. Mối tương quan giữa điểm SCORTEN với nồng độ huyết thanh IL-15 ở (A) nhóm SJS/TEN, (B) nhóm SJS và (C) nhóm TEN



Biểu đồ 3. Mối tương quan giữa diện tích thương tổn da với nồng độ huyết thanh IL-15 ở (A) nhóm SJS/TEN, (B) nhóm SJS và (C) nhóm TEN

IV. BÀN LUẬN

Interleukin-15 (IL-15) là thành viên của họ cytokin IL-2, sử dụng các phức hợp thụ thể chứa chuỗi gamma (γ) chung để truyền tín

hiệu. IL-15 đóng vai trò quan trọng trong các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và thu được, và có liên quan đến cơ chế bệnh sinh của một số

bệnh miễn dịch. Thụ thể IL-15 bao gồm 3 tiểu đơn vị là chuỗi IL-15R α liên kết phối tử, chuỗi β (cũng được IL-2 sử dụng) và chuỗi γ . IL-15 sử dụng một con đường truyền tín hiệu duy nhất trong đó IL-15 liên kết với IL-15R α trong quá trình sinh tổng hợp và phức hợp này được “chuyển hóa” sang các tế bào phản ứng biểu hiện phức hợp thụ thể IL-2/15R $\beta\gamma$. IL-15 chịu sự điều chỉnh sau phiên mã và hậu dịch mã, và bằng chứng cũng cho thấy rằng tín hiệu *cis* IL-15 có thể xảy ra trong một số điều kiện nhất định. IL-15 có liên quan đến các bệnh tự miễn, miễn dịch khác nhau như viêm khớp dạng thấp, tiểu đường tự miễn, bệnh viêm ruột, bệnh Celiac và bệnh vẩy nến. Các nghiên cứu với các mô hình tiền lâm sàng đã cho thấy tác dụng có lợi của việc nhắm mục tiêu truyền tín hiệu IL-15 trong khả năng tự miễn dịch. Không giống như các liệu pháp nhắm vào các cytokin khác, liệu pháp kháng IL-15 vẫn chưa thành công ở người.^{12,13}

Su và cộng sự cho rằng nồng độ IL-15 tương quan với mức độ nặng ($r = 0,401$; $p < 0,001$) và tỷ lệ tử vong ($p = 0,002$; odds ratio = 1,09; khoảng tin cậy 95%: 1,03 - 1,14; $p = 0,001$; odds ratio hiệu chỉnh = 1,10; khoảng tin cậy 95%: 1,04 - 1,16) của SJS/TEN. Khi được thêm vào, IL-15 ngoại sinh kích thích các tế bào trong bọng nước TEN tiết granulylin ở 3 mẫu, nếu bị trung hòa IL-15 giảm kích thích tế bào do thuốc ở một bệnh nhân TEN. Các yếu tố khác, bao gồm IL-6, IL-8, TNF- α có tương quan với mức độ nặng của SJS/TEN (tiến triển lâm sàng, diện tích thương tổn da) nhưng không nổi bật bằng IL-15. Phát hiện này đặt ra khả năng sử dụng nồng độ IL-15 để tiên lượng bệnh.¹⁰

Interleukin-15 là một cytokin có nhiều chức năng, biểu lộ rộng, do nhiều tế bào sản xuất, bao gồm các tế bào miễn dịch (tế bào đơn nhân, đại thực bào và tế bào đuôi gai) và các tế bào không miễn dịch như tế bào keratin. Ngoài tác

dụng lên các tế bào T và tế bào diệt tự nhiên, nó cũng điều hòa tế bào B, tế bào đơn nhân, đại thực bào, tế bào đuôi gai, tế bào mast và bạch cầu trung tính.⁹

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ IL-15 huyết thanh ở nhóm SJS/TEN không cao hơn so với nhóm khỏe mạnh. Chúng tôi chưa giải thích được hết các kết quả nghiên cứu. Có thể do nghiên cứu này có một số hạn chế như chỉ định lượng nồng độ IL-15 huyết thanh, không định lượng nồng độ của nó trong dịch bong nước thương tổn da. Nhiều bệnh nhân đã được điều trị trước đó (do tình trạng nặng) bằng các thuốc ức chế miễn dịch như corticoid toàn thân, nên ảnh hưởng tới kết quả nghiên cứu. Ngoài ra, mạng lưới cytokin trong cơ thể, trong cơ chế bệnh sinh của SJS/TEN phức tạp, nhiều nguồn bài tiết, nhiều đích tác động. Trong nghiên cứu của Su, nồng độ huyết thanh IL-15 là $15,8 \pm 24,6$ pg/ml, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.¹⁰ Nguyên nhân có thể do, thời gian lấy mẫu huyết thanh của tác giả sớm hơn (sau khởi phát 1 - 7 ngày), phương pháp định lượng là ELISA.¹⁰ Nghiên cứu gần đây của Sadek cho thấy nồng độ IL-15 trong huyết tương (ELISA) của các bệnh nhân SJS/TEN cao hơn so với nhóm chứng khỏe mạnh, IL-13, IL-15 và granulylin có thể có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của SJS/TEN.¹⁴

Có mối tương quan giữa nồng độ IL-15 huyết thanh với điểm SCORTEN ở nhóm bệnh nhân SJS, nhưng không có ở nhóm bệnh nhân SJS/TEN nói chung và nhóm bệnh nhân TEN. Không có mối tương quan giữa nồng độ huyết thanh IL-15 với diện tích thương tổn da. Chỉ số SCORTEN có ý nghĩa trong tiên lượng nguy cơ tử vong của SJS/TEN, được đánh giá dựa trên các tiêu chí: tuổi trên 40, có bệnh ác tính kèm theo, nhịp tim trên 120 nhịp/phút, diện tích thương tổn da trên 10% diện tích cơ thể, BUN

huyết thanh trên 28 mg/dL, bicarbonat huyết thanh dưới 20 mEq/L và đường máu trên 252 mg/dL.¹¹ Các bệnh nhân SJS trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu có điểm SCORTEN từ 1 (dao động từ 0 - 2). Tuy có những hạn chế nhưng kết quả ban đầu từ nghiên cứu này góp phần gợi ý mối liên quan giữa nồng độ huyết thanh IL-15 với mức độ nặng của SJS/TEN. Cần có những nghiên cứu về sự bộc lộ của IL-15 tại thương tổn da của người bệnh SJS/TEN.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ IL-15 huyết thanh ở nhóm SJS/TEN không cao hơn so với nhóm khỏe mạnh. Tuy nhiên, có mối liên quan giữa nồng độ IL-15 huyết thanh với điểm SCORTEN ở nhóm bệnh nhân SJS.

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. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129(1):92-96.
2. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, et al. U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Dermatol.* 2016;174(6):1194-1227. doi:10.1111/bjd.14530
3. Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated

keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.* 2008;14(12):1343-1350. doi:10.1038/nm.1884

4. Nassif A, Bensussan A, Dorothée G, et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2002;118(4):728-733. doi:10.1046/j.1523-1747.2002.01622.x

5. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(5):1209-1215. doi:10.1016/j.jaci.2004.07.047

6. Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol.* 2016;43(7):758-766. doi:10.1111/1346-8138.13430

7. Su SC, Chung WH. Cytotoxic proteins and therapeutic targets in severe cutaneous adverse reactions. *Toxins.* 2014;6(1):194-210. doi:10.3390/toxins6010194

8. Nguyen DV, Chu HC, Nguyen DV, et al. HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in Vietnamese. *Asia Pac Allergy.* 2015;5(2):68-77. doi:10.5415/apallergy.2015.5.2.68

9. Stern RS, Divito SJ. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Associations, Outcomes, and Pathobiology- Thirty Years of Progress but Still Much to Be Done. *J Invest Dermatol.* 2017;137(5):1004-1008. doi:10.1016/j.jid.2017.01.003

10. 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

11. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score

for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2000;115(2):149-153. doi:10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x

12. Allard-Chamard H, Mishra HK, Nandi M, et al. Interleukin-15 in autoimmunity. *Cytokine*. 2020;136:155258. doi:10.1016/j.cyto.2020.155258

13. Patidar M, Yadav N, Dalai SK. Interleukin 15: A key cytokine for immunotherapy.

Cytokine Growth Factor Rev. 2016;31:49-59. doi:10.1016/j.cytogfr.2016.06.001

14. Sadek M, Iqbal O, Siddiqui F, et al. The Role of IL-13, IL-15 and Granulysin in the Pathogenesis of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2021;27:1076029620950831. doi:10.1177/1076029620950831

Summary

MEASURING SERUM CONCENTRATIONS OF INTERLEUKIN-15 IN PATIENTS WITH STEVENS-JOHNSON SYNDROME/ TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are severe cutaneous adverse drug reactions, with immunological and genetic factors, including interleukin-15 (IL-15), implicated in their pathogenesis. In this cross-sectional descriptive study, serum IL-15 levels were measured by using the fluorescence covalent microbead immunosorbent assay (ProcartaPlex Immunoassay Panels kit, Thermo Fisher Scientific, USA) and its correlation with the disease severity was analyzed. The Mann-Whitney U test was used to compare mean and median values between groups, while the Spearman rank correlation test assessed correlations, with statistical significance considered at p -value < 0.05. A total of 61 patients (29 males and 32 females; 21 SJS patients and 40 TEN patients) with a median age of 51 years (interquartile range: 37 - 58) and 20 healthy controls were included in this study. The median lesional area was 45% of the body surface area (interquartile range: 8 - 70%). The median SCORTEN score was 2 (interquartile range: 1 - 2). The median serum concentration of IL-15 in SJS/TEN patients was 2.61 pg/ml (interquartile range: 1.49 - 4.04 pg/ml) and 2.61 pg/ml (interquartile range: 1.49 - 3.73 pg/ml) in TEN patients, not statistically higher than in the healthy control group. A correlation was observed between serum concentrations of IL-15 and the SCORTEN score in TEN patients.

Keywords: Interleukin-15, SCORTEN, Steven-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis.