

# XÁC ĐỊNH NỒNG ĐỘ GRANULYSIN TRONG HUYẾT THANH CỦA BỆNH NHÂN HỒNG BAN CỐ ĐỊNH NHIỄM SẮC

Bàn Thị Thu Hương<sup>1</sup> và Trần Thị Huyền<sup>1,2,✉</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Da liễu Trung ương

Hồng ban cố định nhiễm sắc (fixed drug eruption, FDE) là một loại phản ứng thuốc có biểu hiện ở da, niêm mạc, đặc biệt tái phát ở cùng một vị trí (cố định) hoặc thêm vị trí mới khi tiếp xúc lại với thuốc. Cơ chế bệnh sinh của FDE có thể liên quan tới các tế bào TCD8+ và các protein gây độc của nó như granulysin. Nghiên cứu mô tả cắt ngang này nhằm xác định nồng độ huyết thanh granulysin bằng phương pháp ELISA và phân tích mối tương quan với một số đặc điểm lâm sàng. Sử dụng Mann-Whitney U test để so sánh nồng độ granulysin huyết thanh của hai nhóm FDE và nhóm người khỏe mạnh, Spearman rank correlation test để đánh giá sự tương quan. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ . Kết quả có 41 bệnh nhân (24 nam, 17 nữ), trung vị tuổi là 49 (khoảng tứ phân vị: 28 - 61) tuổi và 41 người khỏe mạnh tham gia nghiên cứu. Trung vị diện tích thương tổn da là 3% diện tích cơ thể (khoảng tứ phân vị: 3 - 5%). Trung vị số thương tổn da là 4 thương tổn (khoảng tứ phân vị: 3 - 6). Nồng độ granulysin huyết thanh ở nhóm FDE có trung vị là 334,1 pg/ml (khoảng tứ phân vị: 208,6 - 530,2 pg/ml), không cao hơn so với nhóm khỏe mạnh (trung vị là 331,9 pg/ml; khoảng tứ phân vị: 157,9 - 470,7 pg/ml). Không có mối tương quan giữa nồng độ granulysin huyết thanh với diện tích và số lượng thương tổn.

**Từ khóa:** Dị ứng thuốc, granulysin, hồng ban cố định nhiễm sắc, hồng ban cố định nhiễm sắc lan tỏa có bọt nước

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hồng ban cố định nhiễm sắc (fixed drug eruption, FDE) là một loại phản ứng thuốc có biểu hiện ở da, niêm mạc, đặc biệt tái phát ở cùng một vị trí (cố định) hoặc thêm vị trí mới khi tiếp xúc lại với thuốc. FDE cấp tính thường xuất hiện với một hoặc một số lượng nhỏ các dát màu đỏ sẫm hoặc màu tím, có thể hình thành bọt nước ở giữa, tự khỏi, để lại dát tăng sắc tố sau viêm. Các biến thể không điển hình của FDE khá đa dạng, bao gồm thể không tạo sắc tố, thể ưu thể niêm mạc, thể bọt 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).<sup>1,2</sup> FDE là một phản ứng tương đối phổ biến, chiếm tới 14 - 22% dị ứng thuốc, chỉ đứng sau phản ứng dạng sởi (dị ứng thuốc thể ban đỏ).<sup>3</sup> Tuy bệnh không hiếm gặp nhưng dễ bị bỏ sót, làm chậm việc điều trị và tư vấn, ảnh hưởng tới sức khỏe và thẩm mỹ của người bệnh. Một nghiên cứu tại Pakistan cho thấy 69% bệnh nhân FDE mắc bệnh ít nhất 1 năm trước khi được chẩn đoán.<sup>4</sup> Thuốc dùng đường uống là nguyên nhân phổ biến nhất của FDE, trong đó có các sulfonamid kháng khuẩn, kháng sinh, thuốc chống viêm không steroid, thuốc giảm đau và thuốc ngủ.<sup>5,6</sup> FDE tương đối lành tính nhưng có thể để lại một số biến chứng như tăng sắc tố sau viêm, tái phát, phản ứng chéo với các thuốc cùng nhóm. Thể lan tỏa có bọt nước có thể có nhiễm trùng, rối loạn nước-điện giải, mất dịch, nguy

Tác giả liên hệ: Trần Thị Huyền

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: drhuyentran@gmail.com

Ngày nhận: 04/07/2024

Ngày được chấp nhận: 14/10/2024

cơ diễn biến nặng, gây tử vong. Số ca FDE nặng được ghi nhận lên tới 22%.<sup>3</sup> Một nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tử vong ở thể lan tỏa có bọng nước là 22%, tương tự như tỷ lệ tử vong được ghi nhận ở các bệnh nhân SJS/TEN.<sup>7</sup>

Cơ chế bệnh sinh của FDE liên quan tới sự hoạt hóa các tế bào TCD8+ bởi thuốc nghi ngờ gây dị ứng. Khi đó, các protein gây độc tế bào như granulyxin, granzym B, perforin, interferon-gamma được giải phóng, gây hoại tử các tế bào keratin, ban đỏ, tăng sắc tố. Có một số nghiên cứu về nồng độ granulyxin bọng nước trong nhóm bệnh có thương da bọng nước qua trung gian tế bào T như SJS/TEN hay FDE thể lan tỏa có bọng nước.<sup>8</sup> Nồng độ granulyxin huyết thanh trong FDE thể lan tỏa có bọng nước khá thấp so với trong SJS/TEN và có thể được dùng để phân biệt hai nhóm bệnh này. Nồng độ granulyxin cũng được sử dụng để tiên lượng và đánh giá mức độ nặng của bệnh, hứa hẹn phương pháp chẩn đoán thuốc nghi ngờ gây dị ứng (dựa vào phản ứng kích thích lympho T tăng sinh chất này bởi thuốc). Ở Việt Nam, đã có một số nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng và căn nguyên gây FDE, nhưng chưa có nghiên cứu liên quan tới các phân tử trong cơ chế bệnh sinh của bệnh.<sup>9</sup> Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm khảo sát nồng độ huyết thanh granulyxin và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng ở người bệnh FDE.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Là những người bệnh được chẩn đoán xác định FDE đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 09/2023 đến tháng 05/2024. Các triệu chứng lâm sàng, dấu hiệu sinh tồn, diện tích thương tổn da, số lượng thương tổn da, niêm mạc, các chỉ số cận lâm sàng được thu thập. Tiêu chuẩn loại trừ: nhiễm virus, hội chứng tăng nhạy cảm do thuốc, SJS/

TEN, phản ứng thuốc có tăng bạch cầu ái toan và có triệu chứng hệ thống (DRESS). Nhóm chứng gồm những người khỏe mạnh, tương đồng về tuổi và giới, không bị dị ứng thuốc, không bị các bệnh nhiễm trùng, viêm, dị ứng đang hoạt động, tới khám sức khỏe tiền hôn nhân hoặc theo nhu cầu tại Bệnh viện Da liễu Trung ương.

### 2. Phương pháp

#### *Lưu mẫu huyết thanh, định lượng nồng độ granulyxin huyết thanh*

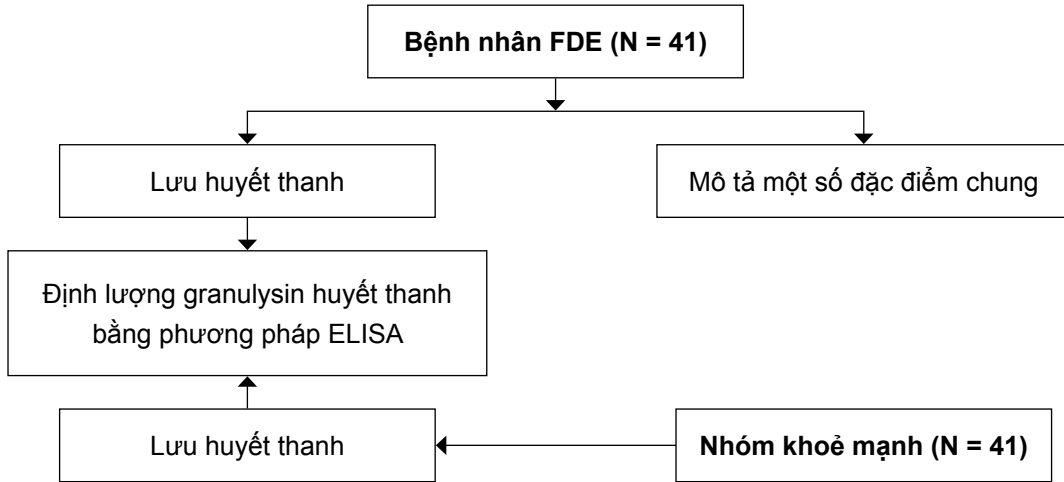
Thực hiện sau khi có sự đồng thuận của người bệnh hoặc của người đại diện hợp pháp, người khỏe mạnh, ký vào bản chấp thuận. Mỗi người bệnh FDE và người khỏe mạnh được lấy 2ml máu để tách huyết thanh lúc khám/nhập viện. Các mẫu máu được đặt ở nhiệt độ phòng 10 - 20 phút, sau đó ly tâm 20 phút với tốc độ 2000 - 3000 vòng/phút, tách chiết huyết thanh và bảo quản ở nhiệt độ -80°C trước khi định lượng granulyxin huyết thanh. Sử dụng phương pháp ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), bộ kit Human Granulyxin ELISA (AB213787, Lot number 1033239-1), hãng Abcam, Hoa Kỳ, theo nguyên lý "sandwich" để định lượng granulyxin huyết thanh. Các giếng trong bộ kit (96 giếng) được phủ bởi các kháng thể kháng granulyxin tinh khiết để tạo kháng thể pha rắn. Khi granulyxin được cho vào giếng, kết hợp với kháng thể kháng granulyxin được đánh dấu bằng HRP, sau đó tạo thành phức hợp kháng thể-kháng nguyên-enzym-kháng thể. Sau khi rửa sạch để lấy các enzym thừa, không kết hợp, dung dịch màu A và dung dịch màu B được thêm vào, tạo dung dịch màu xanh nước biển, về sau chuyển sang màu vàng dưới tác động của acid. Sự thay đổi màu sắc được đo theo phương pháp quang phổ tại bước sóng 450nm. Nồng độ granulyxin trong mẫu huyết thanh được xác định bằng cách so sánh với OD (optical density) của mẫu theo đường cong chuẩn.

**Xử lý số liệu**

Phần mềm SPSS 20.0 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, Bệnh viện Da liễu Trung ương theo quyết định số 51/HĐĐĐ-BVDLTW, ngày 13 tháng 11 năm 2023.

**Sơ đồ 1. Sơ đồ nghiên cứu****III. KẾT QUẢ****Bảng 1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân FDE và người khỏe mạnh**

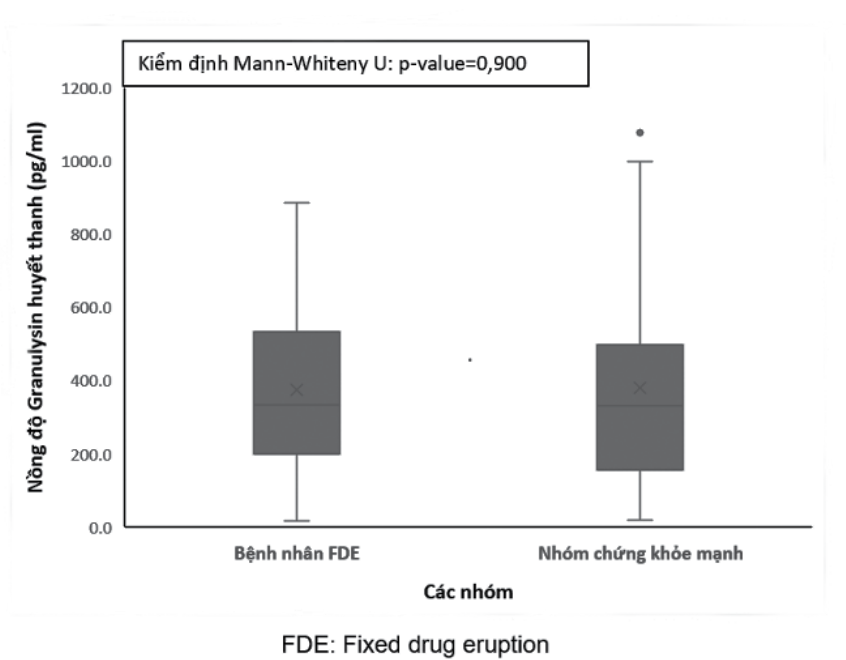
Đặc điểm	Nhóm FDE (n = 41)		Nhóm khỏe mạnh (n = 41)	
	n	(%)	n	(%)
<b>Tuổi</b> , trung vị (IQR)	49	28 - 61	35	23 - 42
<b>Giới tính</b> , n (%)				
Nam	24	58,5	23	56,1
Nữ	17	41,5	18	43,9
<b>Số thương tổn</b> , trung vị (IQR)	4	3-6		
<b>Diện tích thương tổn</b> (% diện tích cơ thể), trung vị (IQR)	3	3-5	NA	NA
<b>Nguyên nhân</b> , n (%)				
Allopurinol	1	2,4	NA	NA
Biseptol (sulfamethoxazol+trimethoprim)	17	41,5	NA	NA

Đặc điểm	Nhóm FDE (n = 41)		Nhóm khỏe mạnh (n = 41)	
Amoxicillin	10	24,4	NA	NA
Triamcinolone	1	2,4	NA	NA
Ceftazidime	1	2,4	NA	NA
Paracetamol	4	9,8	NA	NA
Meloxicam	1	2,4	NA	NA
Spiramicin	1	2,4	NA	NA
Không rõ	5	12,2	NA	NA
<b>Sốt, n (%)</b>	0	0	NA	NA
<b>Có thương tổn niêm mạc, n (%)</b>	28	68,3	NA	NA
<b>Tăng men gan, n (%)</b>	10	24,4	NA	NA

IQR, interquartile range (khoảng tứ phân vị); FDE, Fixed drug eruption (hồng ban cố định nhiễm sắc). NA, not applicable (không áp dụng).

Có 41 bệnh nhân (24 nam, 17 nữ), trung vị tuổi là 49 (khoảng tứ phân vị: 28 - 61 tuổi) và 41 người khỏe mạnh tham gia nghiên cứu. Trung vị diện tích thương tổn da là 3% diện tích cơ thể

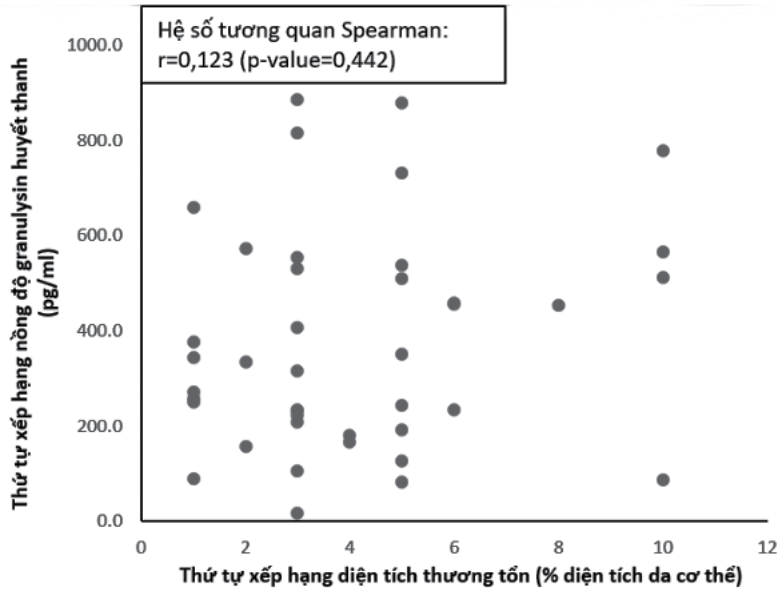
(khoảng tứ phân vị: 3 - 5%). Nhóm khỏe mạnh có trung vị tuổi là 35, nam chiếm 56,1%, nữ chiếm 43,9%. Thuốc gây FDE hay gặp nhất là Biseptol (41,5%), sau đó là amoxicillin (24,4%). Tỷ lệ người bệnh có thương tổn niêm mạc là 68,3%. Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng khác của người bệnh FDE được thể hiện ở Bảng 1.



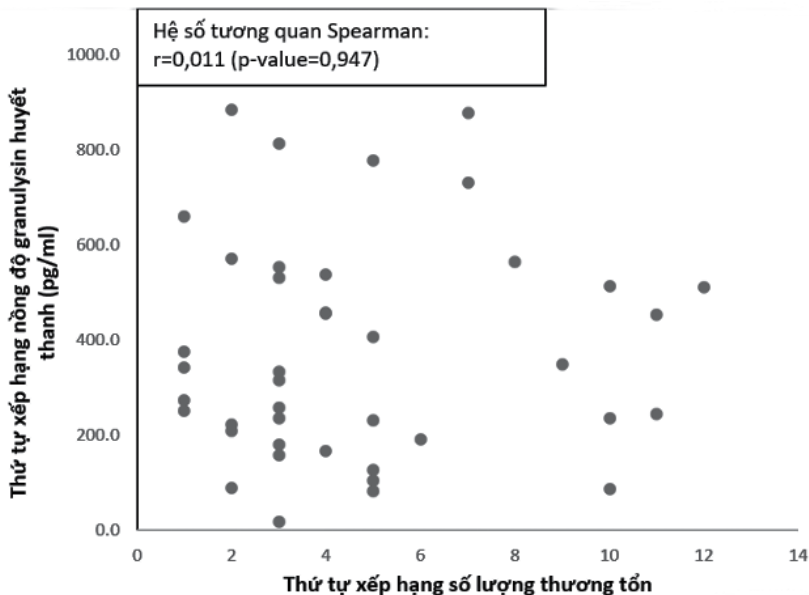
**Biểu đồ 1. So sánh nồng độ granulysin huyết thanh của hai nhóm**

Nồng độ granulysin huyết thanh ở nhóm FDE có trung vị là 334,1 pg/ml (khoảng tứ phân vị: 208,6 - 530,2 pg/ml), không cao hơn so với nhóm khỏe mạnh (trung vị là 331,9 pg/ml,

khoảng tứ phân vị: 157,9 - 470,7 pg/ml) (Biểu đồ 1). Không có mối tương quan giữa nồng độ granulysin huyết thanh với diện tích thương tổn (Biểu đồ 2), với số lượng thương tổn (Biểu đồ 3).



**Biểu đồ 2. Mối tương quan giữa diện tích thương tổn với nồng độ granulysin huyết thanh nhóm FDE**



**Biểu đồ 3. Mối tương quan giữa số lượng thương tổn với nồng độ granulysin huyết thanh nhóm FDE**

## IV. BÀN LUẬN

Hồng ban cố định nhiễm sắc có thể gặp ở bất kỳ lứa tuổi nào. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy FDE phổ biến ở lứa tuổi là 28 - 61 tuổi, tương tự nghiên cứu của Vũ Thị Dung về đặc điểm lâm sàng, các yếu tố liên quan và căn nguyên của FDE, cho thấy độ tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất là 20 - 40 tuổi (48,89%), sau đó là 40 - 60 tuổi (22,22%).<sup>9</sup> Nhìn chung, các nghiên cứu cho thấy tần suất dị ứng thuốc thường gặp ở độ tuổi 20 - 59 tuổi. Điều này có thể liên quan tới nhu cầu sử dụng các thuốc điều trị cao hơn trong độ tuổi này, phản ứng miễn dịch đã hình thành hoàn chỉnh và đáp ứng mạnh.

Có hơn 100 loại thuốc là căn nguyên gây ra FDE.<sup>10</sup> Tần suất mà từng loại thuốc gây ra FDE thay đổi theo thời gian và 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 gây FDE hay gặp nhất là Biseptol (41,5%), sau đó là amoxicillin (24,4%). Tác giả Vũ Thị Dung ghi nhận căn nguyên chủ yếu gây FDE là nhóm kháng sinh (65,38%), trong đó nhóm sulfamid chiếm tỉ lệ cao nhất với 41,18%, sau đó là nhóm beta-lactam (29,41%).<sup>9</sup> 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.<sup>10,11</sup> Những trường hợp FDE do Biseptol hoặc các thuốc tương tự (trimethoprim-sulfamethoxazol) thường có thương tổn niêm mạc miệng, sinh dục. Nghiên cứu của Ozkaya-Bayazit trên 67 người bệnh FDE 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 ( $p < 0,001$ ).<sup>12</sup>

Hồng ban cố định nhiễm sắc có thể xuất

hiện ở bất kỳ vị trí da nào trên cơ thể nhưng thường gặp ở những vùng da mỏng, chẳng hạn như niêm mạc miệng, môi, bán niêm mạc, bộ phận sinh dục và các vị trí quanh hậu môn.<sup>13</sup> Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ người bệnh có thương tổn niêm mạc cao (68,3%), phần lớn ở niêm mạc môi và bộ phận sinh dục.

Granulysin là một phân tử được tìm thấy trong các hạt của các tế bào gây độc (cùng với granzym B và perforin) như TCD8+, tế bào diệt tự nhiên (natural killer-NK) và tế bào NKT (natural killer T cell), nó đóng vai trò như chất diệt khối u và diệt vi khuẩn. Khi có sự tương tác giữa thuốc với HLA đặc hiệu và thụ thể tế bào (T cell receptor-TCR) của TCD8+, granulysin được giải phóng từ các hạt của TCD8+, gây chết theo chương trình các tế bào keratin. Granulysin có khả năng cắt qua màng tế bào đích, gây mất cân bằng ion, làm cho ty thể bị tổn thương, giải phóng các chất oxy hóa và dòng thác caspase, làm tế bào chết theo chương trình.<sup>14</sup>

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ granulysin huyết thanh ở nhóm FDE không cao hơn so với nhóm khỏe mạnh. Không có mối tương quan giữa nồng độ granulysin huyết thanh với diện tích thương tổn và số lượng thương tổn. Chúng tôi chưa giải thích được hết các kết quả nghiên cứu. Có thể do nghiên cứu này có một số hạn chế như cỡ mẫu nghiên cứu chưa đủ lớn, không định lượng nồng độ của granulysin trong dịch bọt nước thương tổn da. Các bệnh nhân FDE trong nghiên cứu của chúng tôi không có nhiều bọt nước lan tỏa, chủ yếu là dát đỏ sẫm, dát thâm tăng sắc tố sau viêm, thời gian từ khi bị bệnh tới khi làm xét nghiệm granulysin huyết thanh khá dài, trên 7 ngày.

Thực tế, nồng độ granulysin huyết thanh có thể bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố như nhiễm trùng, ung thư, tuổi và tình trạng miễn dịch.<sup>15</sup>

Điều này góp phần giải thích vì sao nồng độ granulylin huyết thanh ở các cá thể khác nhau có mức dao động lớn. Ogawa sử dụng phương pháp ELISA sandwich để khảo sát nồng độ granulylin trong huyết thanh người khỏe mạnh (tuổi trung bình là 38,8; dao động từ 0 - 99 tuổi). Nồng độ trung bình đo được là  $3,7 \pm 3,2$  ng/ml. Nồng độ granulylin huyết thanh tăng dần theo độ tuổi, trong khi đó, ở trẻ dưới 2 tuổi có nồng độ tương đương với người lớn. Ở hai giới nam và nữ không có sự khác biệt.<sup>15</sup>

Trong nghiên cứu của Cho, các mẫu huyết thanh trong giai đoạn cấp của bệnh (trong vòng 3 ngày sau khi nhập viện) được thu thập từ 12 bệnh nhân hồng ban cố định nhiễm sắc thể lan tỏa có bọng nước (generalized bullous fixed drug eruption, GBFDE) và 21 bệnh nhân overlap SJS/TEN hoặc TEN.<sup>8</sup> Nồng độ granulylin ở nhóm GBFDE (10,35 ng/ml) thấp hơn so với nhóm overlap SJS/TEN (24,98 ng/ml) và nhóm TEN (64,21 ng/ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Trong GBFDE, granulylin chủ yếu do các tế bào NK sản xuất. Sự biểu lộ của granulylin ở cả thương tổn da và huyết thanh là đặc điểm giúp phân biệt SJS/TEN với GBFDE.<sup>8</sup> Nồng độ granulylin huyết thanh không chỉ tăng trong SJS/TEN mà còn tăng trong các bệnh lý da khác như nhiễm virus, mảnh ghép chống vật chủ, hội chứng tăng nhạy cảm do thuốc, phản ứng thuốc có tăng bạch cầu ái toan và có triệu chứng hệ thống (DRESS).<sup>16</sup> Nhưng trong FDE, giá trị của granulylin huyết thanh không rõ rệt, FDE là thể dị ứng thuốc nhẹ hơn so với SJS/TEN.

#### IV. KẾT LUẬN

Người bệnh FDE có độ tuổi thường gặp là 28 - 61 tuổi. Các thuốc gây FDE phổ biến nhất là Biseptol và amoxicillin. Tỷ lệ người bệnh có thương tổn niêm mạc là 68,3%. Nồng độ granulylin huyết thanh nhóm người bệnh FDE không cao hơn so với nhóm người khỏe mạnh. Không có mối tương quan giữa nồng

độ granulylin huyết thanh với diện tích và số lượng thương tổn. Xét nghiệm granulylin huyết thanh không có ý nghĩa trong chẩn đoán và tiên lượng mức độ thương tổn của FDE.

#### LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn các quý đồng nghiệp ở Khoa khám bệnh, Khoa Điều trị bệnh da phụ nữ và trẻ em, Khoa Điều trị bệnh da nam giới, Khoa Xét nghiệm Huyết học - Sinh hóa, 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. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Mizukawa Y, Shiohara T. Nonpigmenting fixed drug eruption as a possible abortive variant of toxic epidermal necrolysis: immunohistochemical and serum cytokine analyses. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35(5): 493-497. doi:10.1111/j.1365-2230.2009.03622.x.
8. Cho YT, Lin JW, Chen YC, et al. Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70(3):539-548. doi:10.1016/j.jaad.2013.11.015.
9. Vũ Thị Dung. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, các yếu tố liên quan và căn nguyên của hồng ban cố định nhiễm sắc. *Luận văn Thạc sĩ Y học.* Trường Đại Học Hà Nội. 2013.
10. Dharamsi FM, Michener MD, Dharamsi JW. Bullous fixed drug eruption masquerading as recurrent Stevens Johnson syndrome. *J Emerg Med.* 2015; 48(5): 551-554. doi:10.1016/j.jemermed.2014.09.049.
11. 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.jdcr.2018.07.013.
12. 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.
13. Li H, Wiederkehr M, Rao B k, et al. Peculiar unilateral fixed drug eruption of the breast. *Int J Dermatol.* 2002; 41(2): 96-98. doi:10.1046/j.1365-4362.2002.01405.x.
14. Krensky AM, Clayberger C. Biology and clinical relevance of granulysin. *Tissue Antigens.* 2009; 73(3): 193-198. doi:10.1111/j.1399-0039.2008.01218.x.
15. Ogawa K, Takamori Y, Suzuki K, et al. Granulysin in human serum as a marker of cell-mediated immunity. *Eur J Immunol.* 2003; 33(7): 1925-1933. doi:10.1002/eji.200323977.
16. Saito N, Abe R, Yoshioka N, Murata J, Fujita Y, Shimizu H. Prolonged elevation of serum granulysin in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 2012; 167(2): 452-453. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.10921.x.



## Summary

### DETECTION OF SERUM GRANULYSIN CONCENTRATION IN PATIENTS WITH FIXED DRUG ERUPTION

Fixed drug eruption (FDE) is a type of drug reaction that manifests in the skin and mucous membranes, especially recurring in the same location (fixed) or in a new location upon re-exposure to suspected medicine. The pathogenesis of FDE may involve TCD8+ cells and their toxic proteins, such as granulysin. This cross-sectional descriptive study aimed to determine granulysin serum levels by ELISA and analyze its correlation with associated clinical characteristics. The Mann-Whitney U test was used to compare mean and or median values between groups. The Spearman rank correlation test was used to assess correlation. The statistical significance was considered as p-value < 0.05. Results showed that a total of 41 patients (24 males, 17 females) with a median age of 49 years old (interquartile range: 28 - 61) and 41 healthy controls were enrolled in this study. The median value of the lesional area was 3% body surface area (interquartile range: 3 - 5%). The median value of the number of lesions was 4 (interquartile range: 3 - 6). The median value of serum concentration of granulysin was 334.1 pg/ml (interquartile range: 208.6 - 530.2 pg/ml) in FDE patients, not statistically higher than that in the healthy control group (median value: 331.9 pg/ml; interquartile range: 157.9 - 470.7 pg/ml). There was no correlation between the serum granulysin concentration and lesional area or the number of lesions.

**Keywords:** Drug eruption, fixed drug eruption, granulysin, generalized bullous fixed drug eruption.