

HUYẾT THANH CHẨN ĐOÁN MYCOPLASMA PNEUMONIAE Ở CÁC BỆNH NHÂN HỒNG BAN ĐA DẠNG, HỘI CHỨNG STEVENS-JOHNSON VÀ HOẠI TỬ THƯƠNG BÌ NHIỄM ĐỘC

Trần Thị Huyền^{1,2,✉}, Nguyễn Thị Hà Vinh^{1,2}, Phạm Thị Minh Phương²
 Nguyễn Thị Thanh Thùy², Quách Thị Hà Giang², Lê Huyền My²
 Lê Hữu Doanh^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội
²Bệnh viện Da liễu Trung ương

Mycoplasma pneumoniae (*M. pneumoniae*) không chỉ gây bệnh ở phổi mà còn gây các biểu hiện ở da-niêm mạc. Nghiên cứu mô tả cắt ngang này được tiến hành trên 54 bệnh nhân hồng ban đa dạng (erythema multiforme-EM), 30 bệnh nhân hội chứng Steven-Johnson (Stevens-Johnson syndrome-SJS)/hoại tử thượng bì nhiễm độc (toxic epidermal necrolysis-TEN) và 30 người khỏe mạnh nhằm xác định tỷ lệ huyết thanh dương tính với *M. pneumoniae* và mối liên quan của vi khuẩn này với đặc điểm lâm sàng. Kết quả cho thấy, tỷ lệ huyết thanh dương tính với IgG và IgM *M. pneumoniae* của nhóm SJS/TEN lần lượt là 13,33% và 33,33%; của nhóm EM là 20,37% và 25,93%; của nhóm khỏe mạnh là 10% và 16,67%. Sự khác biệt giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê. Trong nhóm SJS/TEN, tỷ lệ IgM *M. pneumoniae* dương tính ở nhóm < 50 tuổi là 53,33%, cao hơn so với nhóm ≥ 50 tuổi, $p < 0,05$; trong nhóm EM, tỷ lệ IgM *M. pneumoniae* dương tính ở nhóm < 30 tuổi là 40%, cao hơn so với nhóm ≥ 30 tuổi, $p < 0,05$; trong nhóm khỏe mạnh, không có sự khác biệt theo tuổi. Trong nhóm EM, tỷ lệ huyết thanh IgM *M. pneumoniae* dương tính của nhóm có sốt là 77,78%; của nhóm không có sốt là 15,56%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,0005$; không có sự khác biệt giữa nhóm có thương tổn niêm mạc với nhóm không có.

Từ khóa: Hoại tử thượng bì nhiễm độc, hồng ban đa dạng, hội chứng Steven-Johnson, *Mycoplasma pneumoniae*.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hồng ban đa dạng (erythema multiforme-EM) là một hội chứng về da-niêm mạc được mô tả đầu tiên bởi von Hebra vào năm 1860. Thương tổn da đặc trưng là các hình bia bắn 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).¹ Hội chứng Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome-SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (toxic epidermal

necrolysis-TEN) là những phản ứng da-niêm mạc nặng, chủ yếu do thuốc, có nguy cơ cao gây tử vong nếu không được điều trị tích cực.² Ngày nay, EM được xem như là một bệnh riêng biệt, tách khỏi nhóm SJS/TEN, với các đặc điểm lâm sàng, dịch tễ học và sinh bệnh học đặc thù. Bệnh lành tính nhưng có thể hay tái phát, có thể có biến chứng, nhất là ở mắt (viêm kết mạc, loét giác mạc, mất biểu mô giác mạc). Hầu hết các ca thường liên quan tới nhiễm trùng, nhất là herpes simplex virus (HSV) và *M. pneumoniae*, nguyên nhân do thuốc ít gặp. Ngoài ra, các tác nhân vi sinh vật khác có thể có liên quan tới EM là *Histoplasma capsulatum* và *Parapoxvirus*. Có vài báo cáo về viêm miệng, niêm mạc do *M. pneumoniae*, hầu hết ở người trẻ, đặc trưng

Tác giả liên hệ: Trần Thị Huyền

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: drhuyentran@gmail.com

Ngày nhận: 25/08/2024

Ngày được chấp nhận: 16/09/2024

bởi thương tổn niêm mạc là chính, rất ít hoặc không có thương tổn da. Thể này được gọi là viêm miệng liên quan tới *M. pneumoniae* (*M. pneumoniae*-related mucositis, MPAM).³

Ở Việt Nam, đã có nghiên cứu về mối liên quan giữa kháng nguyên bạch cầu người (human leukocyte antigen, *HLA*) với SJS/TEN do một số thuốc nhất định, ví dụ, giữa *HLA-B*58:01* với SJS/TEN do allopurinol, giữa *HLA-B*15:02* với SJS/TEN do carbamazepin.^{4,5} Tuy nhiên, có nhiều trường hợp SJS/TEN không rõ thuốc gây bệnh, một số bệnh nhân sử dụng thuốc bắc, thuốc nam hay thuốc đông y. Thực tế, các thuốc đó gây SJS/TEN ở người này nhưng lại gây phản ứng thuốc dạng EM hoặc tăng nhạy cảm do thuốc ở người khác.⁶ Có khoảng 20% trường hợp SJS/TEN không rõ nguyên nhân. Một số vi sinh vật được xem là có liên quan tới SJS/TEN. Ví dụ, SJS/TEN xảy ra sau khi tiêm vaccin thủy đậu, sởi, nhiễm khuẩn *M. pneumoniae*, virus dengue, liên quan tới tái hoạt cytomegalovirus (CMV).⁷⁻¹⁰ Gần đây, có một số báo cáo về SJS do vaccine Covid-19 hay SJS như là biểu hiện ban đầu của nhiễm Covid-19.¹¹⁻¹³ Huyết thanh *M. pneumoniae* có độ nhạy và độ đặc hiệu khá cao trong chẩn đoán, cho kết quả nhanh, giúp sàng lọc nguyên nhân có thể do *M. pneumoniae*. Các xét nghiệm khác như nuôi cấy vi khuẩn, phản ứng khuếch đại chuỗi polymerase (polymerase chain reaction-PCR) có giá trị chẩn đoán cao nhưng cần trang thiết bị chuyên biệt. Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm xác định tỷ lệ huyết thanh dương tính với *M. pneumoniae* trong EM, SJS/TEN và mối liên quan của vi khuẩn này với đặc điểm lâm sàng của các đối tượng nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Nghiên cứu được tiến hành trên các bệnh nhân EM và SJS/TEN điều trị nội trú hoặc ngoại trú tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng

10/2017 tới tháng 05/2024.

1. Đối tượng

Nhóm EM

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Các bệnh nhân có khởi phát bệnh cấp tính, sau dùng thuốc và/hoặc sau nhiễm trùng hoặc không rõ yếu tố thúc đẩy bệnh. Có thương tổn da là các hình bia bắn điển hình và/hoặc không điển hình, phân bố ở các đầu cực hoặc lan tỏa. Các hình bia bắn điển hình bao gồm ít nhất ba thành phần đồng tâm:

(1) một hình tròn trung tâm sẫm màu hoặc mụn nước, bóng nước;

(2) tiếp theo là một vòng thâm nhiễm màu nhạt; và

(3) ngoài cùng là vòng ban đỏ. Không phải tất cả các thương tổn của EM đều điển hình; một số chỉ hiển thị hai vòng (hình bia bắn không điển hình, gồ cao so với mặt da). Có tổn thương các niêm mạc kèm theo hoặc không.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định EM; độ tuổi bất kỳ; cả nam và nữ; bệnh nhân hoặc người đại diện hợp pháp của bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu, có ký vào bản chấp thuận.

Nhóm SJS/TEN

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Dựa theo các đặc điểm lâm sàng: bệnh nhân có tiền sử dùng thuốc nghi ngờ gây dị ứng hoặc không, thời gian từ khi dùng thuốc tới khi khởi phát phù hợp; có các tiền triệu (sốt, mệt mỏi, viêm long đường hô hấp trên); có thương tổn da và/hoặc niêm mạc điển hình: loét, hoại tử các niêm mạc, các dát thâm màu, hoại tử, bóng nước bọng nhùng trên da, dễ vỡ, tạo thành các vết trợt rộng. Chẩn đoán SJS, TEN hay overlap SJS/TEN dựa theo phân loại của Bastuji-Garin, do ít nhất hai bác sỹ chuyên khoa thăm khám, nhận định chẩn đoán độc lập như sau:¹

1) SJS với thương tổn hoại tử thượng bì (bong nước, trợt da) dưới 10% diện tích cơ thể, các dát đỏ, ngứa, hình bia bắn không điển hình bằng phẳng với da lành;

2) Overlap SJS/TEN khi diện tích hoại tử thượng bì từ 10-30% với các dát đỏ, ngứa, hình bia bắn không điển hình bằng phẳng với da lành;

3) TEN với diện tích hoại tử thượng bì trên 30% diện tích cơ thể, không có các dát nhỏ riêng rẽ, không có hình bia bắn.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định SJS/TEN; độ tuổi bất kỳ; cả nam và nữ; bệnh nhân hoặc người đại diện hợp pháp của bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu, có ký vào bản chấp thuận.

Tiêu chuẩn loại trừ cho cả hai nhóm

Bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết (có procalcitonin máu > 2 ng/ml và/hoặc cấy máu dương tính); bị suy giảm miễn dịch.¹⁴

Nhóm chứng khỏe mạnh

Có 30 người khỏe mạnh (healthy controls-HCs) làm nhóm chứng. Đây là các nhân viên y tế và các đối tượng tới kiểm tra sức khỏe. 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

Phương pháp tiến cứu, mô tả cắt ngang. Các đối tượng được chọn vào mẫu nghiên cứu theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện theo trình tự thời gian. Cỡ mẫu thuận lợi, gồm 54 bệnh nhân EM, 30 bệnh nhân SJS/TEN và 30 người khỏe mạnh. Các bệnh nhân được hỏi bệnh, khám bệnh theo bệnh án nghiên cứu.

Lưu 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, SJS/TEN và người khỏe mạnh được lấy 04ml máu để tách huyết thanh, lấy vào ống không có chất chống đông. 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 làm xét nghiệm vi sinh vật.

Huyết thanh chẩn đoán *M. pneumoniae* được thực hiện bằng kỹ thuật chemiluminescence immunoassay (CLIA), phát hiện định tính (qualitative determination) kháng thể IgM, bán định lượng (semi-quantitative determination) kháng thể IgG đặc hiệu với *M. pneumoniae*. Xét nghiệm được tiến hành trên máy phân tích LIAISON® (LIAISON® Analyzer family).

Với IgM, bộ kit của DiaSorin Ireland Ltd. Unit 13/14 Holly Avenue, Stillorgan Industrial Park, Blackrock Co.Dublin - Ireland www.diasorin.com Tel. +39.0161.487. Với IgG, bộ kit của DiaSorin S.p.A. Via Crescentino snc-13040 Saluggia (VC)-Italy www.diasorin.com Tel. +39.0161.487. Bộ kit IgM có độ đặc hiệu 97,8%; độ nhạy 99,1%. Bộ kit IgG có độ nhạy 94,2%; độ đặc hiệu 98,8%.

Xét nghiệm chẩn đoán nhanh nhất là PCR từ mẫu phết họng ty hầu hoặc dịch hô hấp hoặc mô da, niêm mạc, có độ nhạy và độ đặc hiệu là 78 - 100%. Nhưng xét nghiệm này có thể dương tính trong trường hợp người lành mang virus, có thể phản ứng chéo với các loài *Mycoplasma* khác. Xét nghiệm nuôi cấy cần môi trường và kỹ thuật cấy chuyên biệt, không sử dụng các kỹ thuật nuôi cấy thông thường, không thực hiện được ở tất cả các phòng xét nghiệm. Hiện nay, có một số test nhanh kháng nguyên, tuy nhiên, độ nhạy và độ đặc hiệu chưa được kiểm chứng rõ ràng.

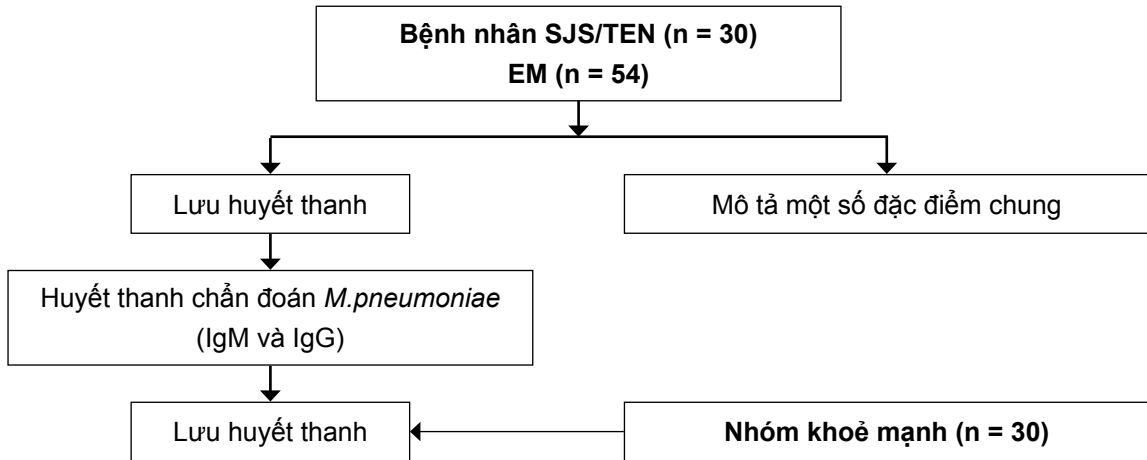
Các số liệu được kiểm tra và chuẩn hóa trước khi nhập. Phần mềm SAS 9.4 (SAS

Institute Inc., Cary, NC, USA) được sử dụng để phân tích số liệu. Test Chi-square và Fisher's exact được sử dụng để so sánh hai tỷ lệ. 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 55/HĐĐĐ-BVDLTW, ngày 13 tháng 11 năm 2023.



Sơ đồ 1. Sơ đồ nghiên cứu

III. KẾT QUẢ

Đặc điểm chung và đặc điểm lâm sàng của các đối tượng nghiên cứu được thể hiện ở Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm chung, đặc điểm lâm sàng của các đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm SJS/TEN (n = 30)		Nhóm EM (n = 54)		Nhóm khỏe mạnh (n = 30)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Tuổi, trung vị (IQR)	49,50	36 - 55	30	20 - 45	27,50	19 - 45
Giới, n (%)						
Nam	14	46,67	23	42,59	15	50
Nữ	16	53,33	31	57,41	15	50
Chẩn đoán, n (%)						
SJS	12	40	NA	NA	NA	NA
TEN	18	60	NA	NA	NA	NA
Nguyên nhân, n (%)						
Albendazol	0	0	1	1,85	NA	NA
Allopurinol	3	10	0	0	NA	NA

Đặc điểm	Nhóm SJS/ TEN (n = 30)		Nhóm EM (n = 54)		Nhóm khỏe mạnh (n = 30)	
	n	%	n	%	n	%
Carbamazepin	3	10	0	0	NA	NA
Kháng sinh	1	3,33	0	0	NA	NA
Mifepriston	0	0	1	1,85	NA	NA
Nguyên nhân, n (%)						
Phenylbutazon	1	3,33	0	0	NA	NA
Thực phẩm chức năng	11	36,67	4	7,41	NA	NA
Thuốc dân gian	0	0	1	1,85	NA	NA
Nhiều thuốc	0	0	4	7,41	NA	NA
Không rõ	11	36,67	43	79,63	NA	NA
Có sốt, n (%)	19	63,33	9	16,67	NA	NA
Có thương tổn niêm mạc, n (%)	28	93,33	13	24,07	NA	NA
Có thương tổn niêm mạc mắt, n (%)	28	93,33	2	3,70	NA	NA
Có thương tổn niêm mạc miệng, n (%)	27	90	8	14,81	NA	NA
Phân bố, n (%)						
Lan tỏa	30	100	48	88,89	NA	NA
Khu trú các đầu cực, gồm cả niêm mạc	0	0	6	11,11	NA	NA
Có viêm phổi, n (%)	2	6,67	0	0	NA	NA

NA: not applicable (không áp dụng)

Bảng 2. So sánh tỷ lệ huyết thanh dương tính với *M. pneumoniae* của ba nhóm

Kháng thể	Nhóm SJS/TEN (n = 30)		Nhóm EM (n = 54)		Nhóm khỏe mạnh (n = 30)		p ¹	p ²	p ³	p ⁴
	n	%	n	%	n	%				
IgG	4	13,33	11	20,37	3	10	0,5063 [†]	0,4197 [*]	1 [†]	0,2217 [*]
IgM	10	33,33	14	25,93	5	16,67	0,3313 [*]	0,4715 [*]	0,136 [*]	0,3311 [*]

¹ So sánh ba nhóm

² So sánh nhóm SJS/TEN và EM

³ So sánh nhóm SJS/TEN và nhóm khỏe mạnh

⁴ So sánh nhóm EM và nhóm khỏe mạnh

^{*} Chi-square test; [†] Fisher's exact test

Tỷ lệ huyết thanh dương tính với IgG và IgM *M. pneumoniae* của nhóm SJS/TEN lần lượt là 13,33% và 33,33%; của nhóm EM là 20,37% và 25,93%; của nhóm khỏe mạnh là 10% và

16,67%. Sự khác biệt giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê (Bảng 2). Ở mỗi nhóm, tỷ lệ huyết thanh dương tính với IgM *M. pneumoniae* cao hơn so với IgG.

Bảng 3. So sánh tỷ lệ huyết thanh dương tính với *M. pneumoniae* theo tuổi

Nhóm	Kháng thể	Nhóm trẻ tuổi ¹		Nhóm lớn tuổi ¹		p
		n	%	n	%	
SJS/TEN		15		15		
	IgG	3	20	1	6,67	0,5977 [†]
	IgM	8	53,33	2	13,33	0,0201*
EM		25		29		
	IgG	3	12	8	27,59	0,1562*
	IgM	10	40	4	13,79	0,0284*
Khỏe mạnh		15		15		
	IgG	3	20	0	0	0,2241 [†]
	IgM	4	26,67	1	6,67	0,3295 [†]

¹ So sánh hai nhóm tuổi: < 50 tuổi với ≥ 50 tuổi ở nhóm SJS/TEN; < 30 tuổi với ≥ 30 tuổi ở nhóm EM và nhóm khỏe mạnh

* Chi-square test; † Fisher's exact test

Trong nhóm SJS/TEN, tỷ lệ IgM *M. pneumoniae* dương tính ở nhóm < 50 tuổi là 53,33%, cao hơn so với nhóm ≥ 50 tuổi, sự

khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong nhóm EM, tỷ lệ IgM *M. pneumoniae* dương tính ở nhóm < 30 tuổi là 40%, cao hơn so với nhóm ≥ 30 tuổi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Ở nhóm khỏe mạnh, không có sự khác biệt (Bảng 3).

Bảng 4. So sánh tỷ lệ huyết thanh dương tính với *M. pneumoniae* theo triệu chứng sốt

Nhóm	Kháng thể	Có sốt		Không sốt		p [†]
		n	%	n	%	
SJS/TEN		19		11		
	IgG	4	21,05	0	0	0,2679
	IgM	6	31,58	4	36,36	1
EM		9		45		
	IgG	1	11,11	10	22,22	0,6667
	IgM	7	77,78	7	15,56	0,0005

[†] Fisher's exact test

Trong nhóm EM, tỷ lệ huyết thanh IgM *M. pneumoniae* dương tính của nhóm có sốt là 77,78%; của nhóm không có sốt là 15,56%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,0005$ (Bảng 4). Tỷ lệ huyết thanh IgM *M. pneumoniae* dương tính của nhóm EM có thương tổn niêm mạc là 15,38% (2/13 bệnh nhân), của nhóm EM không có thương tổn niêm mạc là 21,95% (9/41 bệnh nhân), không có sự khác biệt.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, tuổi trung bình của nhóm SJS/TEN là 49,5; cao hơn so với nhóm EM (30) và nhóm khỏe mạnh (27,5). Điều này có thể được giải thích là do dị ứng thuốc hay xảy ra ở nhóm người lớn tuổi, người bệnh mắc các bệnh khác, sử dụng nhiều loại thuốc để điều trị, trong đó có thể có những thuốc gây dị ứng. Trong khi đó, EM do thuốc ít gặp, chủ yếu không rõ nguyên nhân, có thể do các yếu tố nhiễm trùng nên hay gặp ở nhóm trẻ tuổi hơn. Nghiên cứu của chúng tôi có hạn chế là chưa có sự tương đồng về tuổi giữa nhóm khỏe mạnh với hai nhóm bệnh. Trong khi đó, tỷ lệ nam nữ của các nhóm tương đồng nhau.

Trong nhóm SJS/TEN, có 11 bệnh nhân, chiếm 36,67% chưa rõ thuốc nghi ngờ gây dị ứng; trong nhóm EM, tỷ lệ chưa rõ nguyên nhân, không phải do thuốc là 79,63%. Điều này phù hợp với ý kiến và các nghiên cứu trước đó khi cho rằng nguyên nhân của EM chủ yếu là do tác nhân vi sinh vật hoặc không rõ (tự phát), trong khi nguyên nhân gây SJS/TEN chủ yếu do thuốc, nhưng cũng có nhiều trường hợp SJS/TEN không rõ nguyên nhân, có thể có vai trò của vi sinh vật.

Tỷ lệ có thương tổn niêm mạc trong nhóm SJS/TEN khá cao, chiếm 93,33%, trong khi đó, tỷ lệ này ở nhóm EM là 24,07%, chủ yếu gặp ở các bệnh nhân EM có thương tổn khu trú, đầu cực. Tỷ lệ bệnh nhân EM có thương tổn

lan tỏa là 88,89%, với các hình bia bản điển hình và/hoặc không điển hình phân bố ở mặt, tay, chân, thân mình, có thể có thương tổn các niêm mạc kèm theo. Trong nhóm SJS/TEN, có 2 bệnh nhân (6,67%) có viêm phổi. Nhưng ở cả hai bệnh nhân này, huyết thanh chẩn đoán *M. pneumoniae* IgG và IgM đều âm tính.

Tỷ lệ huyết thanh dương tính với IgG và IgM *M. pneumoniae* của nhóm SJS/TEN lần lượt là 13,33% và 33,33%; của nhóm EM là 20,37% và 25,93%; của nhóm khỏe mạnh là 10% và 16,67%. Sự khác biệt giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, trong mỗi nhóm, tỷ lệ huyết thanh dương tính với IgM *M. pneumoniae* cao hơn so với IgG, ở nhóm SJS/TEN và EM cao hơn so với nhóm khỏe mạnh, điều này cho thấy, sự nhiễm *M. pneumoniae* hiện tại hoặc mới đây có thể là một tác nhân góp phần gây ra SJS/TEN và EM. Về mặt lý thuyết, *M. pneumoniae* thường gây viêm phổi, nhưng hai bệnh nhân TEN bị viêm phổi trong nghiên cứu này lại có huyết thanh chẩn đoán *M. pneumoniae* IgG và IgM đều âm tính.

Trong nhóm SJS/TEN, tỷ lệ IgM *M. pneumoniae* dương tính ở nhóm < 50 tuổi là 53,33%, cao hơn so với nhóm ≥ 50 tuổi, $p < 0,05$. Trong nhóm EM, tỷ lệ IgM *M. pneumoniae* dương tính ở nhóm < 30 tuổi là 40%, cao hơn so với nhóm ≥ 30 tuổi, $p < 0,05$. Ở nhóm khỏe mạnh, không có sự khác biệt. Như vậy, ở những người bệnh SJS/TEN và EM trẻ tuổi hơn, có thể có vai trò của *M. pneumoniae* trong cơ chế bệnh sinh của bệnh. *M. pneumoniae* có thể có mặt ở khắp nơi trên thế giới, hay gặp hơn vào mùa hè và mùa thu. Đây là tác nhân gây viêm phổi mắc phải ở cộng đồng, chiếm 4-8% nguyên nhân, trong đợt dịch có thể lên tới 20 - 40%, chủ yếu ở trẻ em từ 5 tuổi trở lên và thanh thiếu niên. *M. pneumoniae* có thể gây các bệnh ngoài phổi, gồm các biểu hiện da-niêm mạc. Một nghiên cứu ở trẻ em bị viêm phổi mắc phải ở cộng

đồng cho thấy có 22,7% có các biểu hiện da-niêm mạc, trong đó, viêm miệng và phát ban do *M. pneumoniae* chiếm 7%, nam giới bị nhiều hơn, tuổi hay gặp là 12.¹⁵ Các bệnh da-niêm mạc khác có thể liên quan tới *M. pneumoniae* là ngoại ban (exanthematous skin eruptions), hồng ban nút (erythema nodosum), mày đay (urticaria), vẩy phần hồng (pityriasis rosea), viêm miệng liên quan tới *M. pneumoniae*, hội chứng Gianotti-Crosti. Cơ chế gây bệnh ở da-niêm mạc của *M. pneumoniae* có thể gián tiếp thông qua các phức hợp miễn dịch, vi khuẩn ở vị trí xa gây ra các đáp ứng miễn dịch, hình thành phức hợp kháng nguyên-kháng thể, phức hợp này lưu hành trong máu, lắng đọng ở da-niêm mạc, gây ra các triệu chứng.¹⁵

Trong nhóm EM, tỷ lệ huyết thanh IgM *M. pneumoniae* dương tính của nhóm có sốt là 77,78%; của nhóm không có sốt là 15,56%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,0005$. Điều này cho thấy, có thể có mối liên quan giữa các triệu chứng nhiễm trùng, viêm long đường hô hấp trên, sốt với sự nhiễm *M. pneumoniae*. *M. pneumoniae* có thể gây viêm miệng, viêm kết mạc mắt, nhưng trong nghiên cứu này, không có sự khác biệt về tỷ lệ huyết thanh dương tính IgM, IgG ở nhóm EM có thương tổn niêm mạc so với nhóm không có thương tổn niêm mạc.

Nghiên cứu ở Canada về EM ở trẻ em giai đoạn 1999 - 2013 cho thấy bằng chứng về nhiễm *M. pneumoniae* cấp (mới đây) được tìm thấy ở 22/65 bệnh nhân EM và SJS, chiếm 34%, gồm PCR dương tính từ bệnh phẩm là dịch phết hầu họng (13/41 bệnh nhân), và huyết thanh IgM dương tính (16/28 bệnh nhân), có 7 bệnh nhân dương tính với cả hai phương pháp. Thêm vào đó, có 14 bệnh nhân trong số các bệnh nhân này có biểu hiện viêm phổi trên phim X-quang. Tỷ lệ nhiễm *M. pneumoniae* cao hơn ở nhóm EM thể nặng (61%), so với EM thể nhẹ (22%) và SJS (14%). EM thể nặng đặc trưng bởi các sẩn hình bia bắn không điển hình phân

bố đều cực, có một hoặc hai vòng với trung tâm bong nước, mụn nước; có từ hai niêm mạc trở lên bị ảnh hưởng.¹⁶ Các xét nghiệm chẩn đoán này có một số nhược điểm, ví dụ, huyết thanh IgM dương tính với *M. pneumoniae* có thể kéo dài vài tháng, không phản ánh được tình trạng mới nhiễm; PCR dịch hầu họng cho kết quả nhanh nhưng có thể dương tính ở những người lành mang vi khuẩn.¹⁶ Nghiên cứu của chúng tôi có hạn chế là chỉ làm huyết thanh chẩn đoán *M. pneumoniae*, chưa thực hiện PCR với dịch phết hầu họng hay bệnh phẩm thương tổn da-niêm mạc nên chưa phản ánh được hết mối liên quan giữa vi khuẩn này với bệnh, chưa tiến hành đánh giá lại IgG *M. pneumoniae* sau một thời gian theo dõi, điều trị. Nhưng kết quả ban đầu cho thấy có thể có mối liên quan nhất định giữa bệnh và *M. pneumoniae*, nhất là ở các trường hợp EM có sốt và các biểu hiện nhiễm trùng khác.

V. KẾT LUẬN

Nhiễm *M. pneumoniae* có thể là một tác nhân góp phần gây ra SJS/TEN và EM. Có mối liên quan giữa triệu chứng sốt với sự nhiễm *M. pneumoniae*. Tỷ lệ huyết thanh dương tính với *M. pneumoniae* cao hơn ở nhóm bệnh nhân tuổi trẻ hơn.

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. 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.

2. Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol*. 1995; 131(5):539-543.
3. Vujic I, Shroff A, Grzelka M, et al. Mycoplasma pneumoniae-associated mucositis--case report and systematic review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015; 29(3):595-598. doi:10.1111/jdv.12392.
4. Đỗ Thị Quỳnh Nga, Trần Thị Hải Âu, Vũ Thị Kim Liên và cộng sự. Khảo sát liên quan giữa *HLA-B*58:01* và nguy cơ mắc các phản ứng dị ứng nặng do điều trị allopurinol tại Bệnh viện Bạch Mai, Hà Nội. *Tạp chí Y học dự phòng*; 8(168):396.
5. 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.
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 JR, Haber P, Ng CS, et al. Erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis reported after vaccination, 1999-2017. *Vaccine*. 2020; 38(7): 1746-1752. doi:10.1016/j.vaccine.2019.12.028.
8. Sah R, Neupane S, Khadka S, et al. A Case Study of Stevens-Johnson Syndrome-Toxic Epidermal Necrolysis (SJS-TEN) Overlap in Mycoplasma pneumoniae-Associated Tracheobronchitis. *Case Rep Infect Dis*. 2019; 2019:5471765. doi:10.1155/2019/5471765.
9. Grieb G, Alazemi M, Das R, Dunda SE, Fuchs PC, Pallua N. A rare case of toxic epidermal necrolysis with unexpected Fever resulting from dengue virus. *Case Rep Dermatol*. 2010; 2(3):189-194. doi:10.1159/000322963.
10. Tagajdid MR, Doblali T, Elannaz H, Hammi S, Belfequih B, Mrani S. Reactivation of cytomegalovirus in a patient with stevens-johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis. *Iran J Med Sci*. 2013; 38(2 Suppl):195-197.
11. Dash S, Sirka CS, Mishra S, Viswan P. COVID-19 vaccine-induced Stevens-Johnson syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2021; 46(8):1615-1617. doi:10.1111/ced.14784.
12. Boualila L, Mrini B, Tagmouti A, et al. Sinopharm COVID-19 vaccine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Fr Ophtalmol*. 2022; 45(4): e179-e182. doi:10.1016/j.jfo.2021.12.005.
13. Muhd Besari A, Lim JA, Vellaichamy PT, Hussain FA, Kamaludin Z, Nor M. Stevens-Johnson syndrome as a primary skin manifestation of COVID-19. *Postgrad Med J*. Published online October 20, 2021: postgradmedj-2021-140778. doi:10.1136/postgradmedj-2021-140778.
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.
15. Ramien ML. Reactive infectious mucocutaneous eruption: Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis and other parainfectious eruptions. *Clin Exp Dermatol*. 2021; 46(3):420-429. doi:10.1111/ced.14404.
16. Langley A, Anooshiravani N, Kwan S, Zeller J, Pope E. Erythema Multiforme in Children and Mycoplasma pneumoniae Aetiology. *J Cutan Med Surg*. 2016; 20(5): 453-457. doi:10.1177/1203475416639018.

Summary

SEROLOGICAL DIAGNOSIS OF MYCOPLASMA PNEUMONIAE IN PATIENTS WITH ERYTHEMA MULTIFORM, STEVENS-JOHNSON SYNDROME, AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

Mycoplasma pneumoniae causes not only pulmonary disease but also mucocutaneous manifestations. This cross-sectional descriptive study was conducted on 54 patients with erythema multiform (EM), 30 patients with Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN), and 30 healthy controls, aiming to determine the seropositivity rates for *M. pneumoniae* and to examine the association between *M. pneumoniae* with clinical features in these groups. The findings revealed that IgG and IgM seropositivity rates for *M. pneumoniae* in the SJS/TEN group were 13.33% and 33.33%, respectively; in the EM group, 20.37% and 25.93%; and in the healthy group, 10% and 16.67%. These differences were not statistically significant. In the SJS/TEN group, the IgM seropositivity rate for *M. pneumoniae* in individuals under 50 was 53.33%, higher than in those aged 50 or older ($p < 0.05$). In the EM group, the IgM seropositivity rate in patients younger than 30 was 40%, higher than in those aged 30 or older ($p < 0.05$). No age-related difference was observed in the healthy group. Among the EM patients, the IgM seropositivity rate for *M. pneumoniae* in febrile patients was 77.78%, significantly higher than the afebrile patients (15.56%, $p = 0.0005$). There was no significant difference between patients with and without mucosal involvement.

Keywords: Erythema multiforme, *Mycoplasma pneumoniae*, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis.