HUYẾT THANH CHẨN ĐOÁN VIRUS HERPES SIMPLEX 1,2 Ở CÁC BỆNH NHÂN HỒNG BAN ĐA DẠNG, HỘI CHỨNG STEVENS-JOHNSON VÀ HOẠI TỬ THƯỢNG BÌ NHIỄM ĐỘC

Trần Thị Huyền[1,2,✉], Phạm Thị Minh Phương[2], Lê Hữu Doanh[1,2]

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

Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 54 bệnh nhân hồng ban đa dạng (erythema multiforme-EM), 30 bệnh nhân hội chứng Steven-Johnson (Stevens-Jonhson 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 virus herpes simplex 1, 2 (HSV1, 2) và mối liên quan của virus này với một số đặc điểm lâm sàng. Kết quả cho thấy, trong nhóm SJS/TEN, nhóm EM và nhóm khỏe mạnh, tỷ lệ huyết thanh HSV1, 2 - IgM dương tính lần lượt là 20%; 22,22% và 6,67%, không có sự khác biệt giữa các nhóm. Tỷ lệ huyết thanh HSV1, 2 - IgG dương tính ở cả ba nhóm khá cao; trong đó, nhóm SJS/TEN cao hơn nhóm EM (100% so với 87,4%, p < 0,05). Trong nhóm EM, tỷ lệ HSV1, 2 - IgM dương tính ở nhóm < 30 tuổi cao hơn ở nhóm ≥ 30 tuổi; tỷ lệ HSV1, 2 - IgG dương tính ở nhóm ≥ 30 tuổi cao hơn ở nhóm < 30 tuổi; tỷ lệ HSV1, 2 - IgG dương tính ở nhóm có thương tổn lan tỏa cao hơn ở nhóm có thương tổn đầu cực, khu trú (p < 0,05); tỷ lệ HSV1, 2 - IgM dương tính ở nhóm có thương tổn đầu cực, khu trú (50%) cao hơn so với nhóm lan tỏa (18,75%), p > 0,05.

Từ khóa: Hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Steven-Johnson, hồng ban đa dạng, virus herpes simplex.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hồng ban đa dạng (erythema multiforme-EM) là một hội chứng về da-niêm mạc đặc trưng bởi 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-Jonhson (Stevens-Jonhson 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. 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 virus herpes simplex *(*herpes simplex virus-HSV), nguyên nhân do thuốc ít gặp.[2]

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, giữa *HLA-B*15:02* với SJS/TEN do carbamazepin.[3] Có khoảng 20% trường hợp SJS/TEN không rõ nguyên nhân. Một số vi sinh vật được xem là nguyên nhân gây SJS/TEN, ví dụ, SJS/TEN xảy ra sau khi tiêm vaccin thủy đậu, sởi, nhiễm *Mycoplasma pneumoniea,* virus dengue, liên

Tác giả liên hệ: Trần Thị Huyền
Trường Đại học Y Hà Nội
Email: drhuyentran@gmail.com
Ngày nhận: 26/11/2024
Ngày được chấp nhận: 13/12/2024

quan tới tái hoạt cytomegalovirus (CMV).[4] Gần đây, có một số báo cáo về SJS do vaccin COVID-19 hay SJS như là biểu hiện ban đầu của nhiễm COVID-19.[5]

Trong thực hành lâm sàng, với các trường hợp EM và SJS/TEN, phản ứng khuếch đại chuỗi polymerase (polymerase chain reaction-PCR) chẩn đoán các tác nhân vi sinh vật, trong đó có HSV1, 2, nên được thực hiện để xác định thêm căn nguyên có thể. Nhưng kỹ thuật này đòi hỏi phải sinh thiết da, gây đau cho người bệnh, thời gian có kết quả lâu. Huyết thanh chẩn đoán vi sinh vật có thể cho kết quả nhanh hơn trong sàng lọc, giúp tìm ra căn nguyên liên quan. Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm xác định tỷ lệ huyết thanh dương tính với HSV1, 2 trong EM, SJS/TEN và mối liên quan của virus này với một số đặc điểm lâm sàng của EM và SJS/TEN.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Nghiên cứu được tiến hành trên các bệnh nhân EM và SJS/TEN điều trị nội trú và ngoại trú tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 3/2018 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 (như ở các niêm mạc, quanh miệng, mắt, bàn tay, bàn chân, đầu gối, khuỷu tay) hoặc lan tỏa. Các hình bia bắn điển hình bao gồm ba thành phần đồng tâm:

(1) một hình tròn trung tâm sẫm màu hoặc mụn nước, bọng 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: 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 thẫm màu, hoại tử, bọng nước bùng 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 như sau:[2]

1) SJS với thương tổn hoại tử thượng bì (bọng 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 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.[6]

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, hiện tại không có các triệu chứng, dấu hiệu bị herpes da/niêm mạc.

2. Phương pháp

Phương pháp tiến cứu, mô tả cắt ngang, có nhóm chứng (bệnh-chứng). 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 04 ml 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^{o}C trước khi làm xét nghiệm vi sinh vật. Thời điểm lấy huyết thanh ở nhóm EM và SJS/TEN là khoảng 5 - 10 ngày sau khi khởi phát bệnh, khi người bệnh nhập viện/tới khám bệnh.

Phương pháp xét nghiệm:

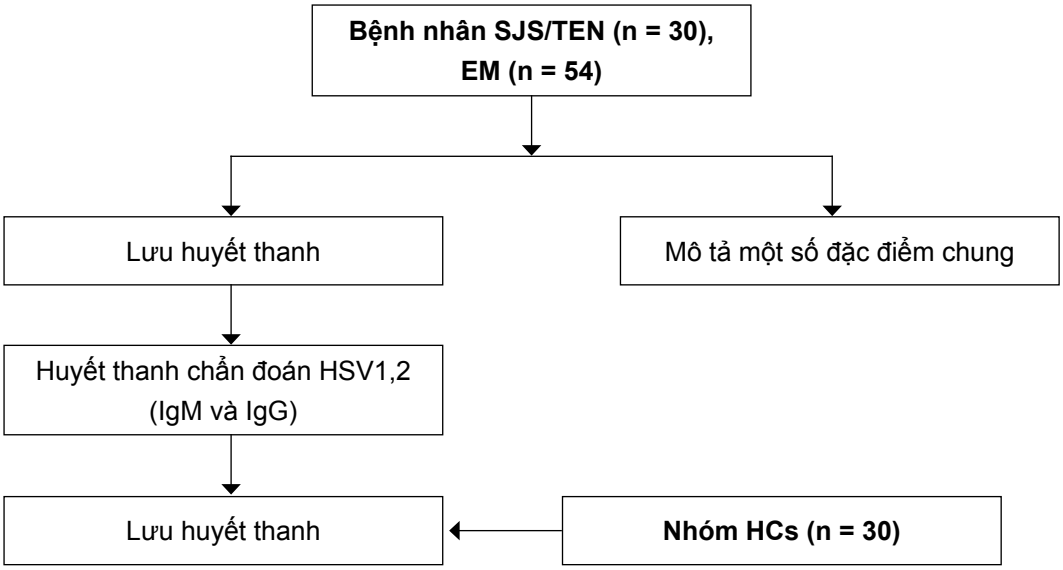
Xét nghiệm miễn dịch liên kết enzym (Enzyme Linked Immunosorbent Assay-ELISA). ELISA là một xét nghiệm miễn dịch, phù hợp với việc xác định các kháng thể trong lĩnh vực huyết thanh truyền nhiễm. Phản ứng dựa trên sự tương tác đặc hiệu của kháng thể với kháng nguyên tương ứng của nó. Các thanh xét nghiệm của khay vi giếng SERION ELISA cổ điển được phủ với các kháng nguyên đặc hiệu với HSV1, 2. Nếu trong huyết thanh của người bệnh có kháng thể kháng HSV1, 2, chúng sẽ liên kết với kháng nguyên trên thanh. Một kháng thể thứ cấp, đã được liên hợp với enzym alkaline phosphatase, phát hiện và liên kết với các phức hợp miễn dịch trên. Cơ chất không màu p-nitrophenylphosphate sau đó được chuyển đổi thành các sản phẩm có màu p-nitrophenol. Cường độ tín hiệu về phản ứng sản phẩm này tỷ lệ thuận với nồng độ của kháng thể kháng HSV1, 2 trong mẫu và được đo bằng quang phổ. Đánh giá kết quả: Dương tính khi kết quả ≥ 0,9 index; âm tính khi kết quả < 0,9 index.

Bộ kít làm xét nghiệm: SERION ELISA classic Herpes Simplex Virus 1+2 IgG (mã sản phẩm: ESR105G) và SERION ELISA classic Herpes Simplex Virus 1+2 IgM (mã sản phẩm: ESR105M). Nhà sản xuất: Institut Virion\Serion GmbH, Cộng hòa liên bang Đức.

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

Tuổi trung bình của nhóm SJS/TEN là 49,5 (nam 46,7%; nữ 53,3%), của nhóm EM là 30 (nam 42,6%; nữ 57,4%), của nhóm khỏe mạnh là 27,5 (nam 50%; nữ 50%). Trong nhóm SJS/TEN, có 36,67% bệnh nhân không rõ thuốc gây dị ứng, tỷ lệ này trong nhóm EM là 79,63%. Tỷ lệ bệnh nhân có sốt trong nhóm SJS/TEN là 63,33%; trong nhóm EM là 16,67%. Tỷ lệ có thương tổn niêm mạc trong nhóm SJS/TEN là 93,33%, trong nhóm EM là 24,07%. Trong nhóm EM, tỷ lệ có thương tổn da lan tỏa là 88,9%; tỷ lệ có thương tổn khu trú ở các đầu cực, gồm cả niêm mạc là 11,1%.

Bảng 1. So sánh tỷ lệ huyết thanh dương tính với HSV1,2 của ba nhóm

Kháng thể	Nhóm SJS/TEN (n = 30)		Nhóm EM (n = 54)		Nhóm HCs (n = 30)		p[1]	p[2]	p[3]	p[4]
	n	%	n	%	n	%				
HSV1, 2 - IgM	6	20	12	22,22	2	6,67	0,1831£	0,812£	0,2542	0,0668£
HSV1, 2 - IgG	30	**100**	47	**87,04**	29	96,67	0,0578	**0,0466**	1	0,249

[1]So sánh ba nhóm (Fisher's exact test)

[2]So sánh nhóm SJS/TEN và EM (Fisher's exact test)

[3]So sánh nhóm SJS/TEN và nhóm khỏe mạnh (Fisher's exact test)

[4]So sánh nhóm EM và nhóm khỏe mạnh (Fisher's exact test)

£ Chi-square test; p < 0,05 cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (in đậm).

Ở nhóm SJS/TEN, nhóm EM và nhóm HCs, tỷ lệ huyết thanh HSV1, 2 - IgM dương tính lần lượt là 20%; 22,22% và 6,67%, không có sự khác biệt giữa các nhóm. Tỷ lệ huyết thanh HSV1, 2 - IgG dương tính ở cả ba nhóm khá cao; trong đó, ở nhóm SJS/TEN cao hơn ở nhóm EM (100% so với 87,4%, p < 0,05) (Bảng 1).

Bảng 2. So sánh tỷ lệ huyết thanh dương tính với HSV1, 2 theo tuổi

Nhóm	Kháng thể	Nhóm tuổi trẻ hơn*		Nhóm tuổi cao hơn*		p†
		n	%	n	%	
SJS/TEN (n = 30)	n	15		15		
	HSV1, 2 - IgM	2	13,33	4	26,67	0,6513
	HSV1, 2 - IgG	15	100	15	100	1
EM (n = 54)	n	25		29		
	HSV1, 2 - IgM	9	**36**	3	**10,34**	**0,0238‡**
	HSV1, 2 - IgG	18	**72**	29	**100**	**0,0027**
HCs (n = 30)	n	15		15		
	HSV1, 2 - IgM	2	13,33	0	0	0,4828
	HSV1, 2 - IgG	14	93,33	15	100	1

* So sánh giữa hai nhóm tuổi: < 50 tuổi và ≥ 50 tuổi đối với nhóm bệnh nhân SJS/TEN, < 30 tuổi và ≥ 30 tuổi đối với nhóm bệnh nhân EM và nhóm chứng khỏe mạnh.

†Fisher's exact test; p < 0,05 cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (in đậm).

‡Chi-square test; p < 0,05 cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (in đậm).

Trong nhóm EM, tỷ lệ HSV1, 2 - IgM dương tính ở nhóm < 30 tuổi cao hơn so với nhóm ≥ 30 tuổi; tỷ lệ HSV1, 2 - IgG ở nhóm ≥ 30 tuổi cao hơn nhóm < 30 tuổi. Trong nhóm khỏe mạnh và nhóm SJS/TEN, không có sự khác nhau về các tỷ lệ này ở các nhóm tuổi (Bảng 2).

Bảng 3. Tỷ lệ huyết thanh dương tính với HSV1, 2 ở nhóm EM theo phân bố thương tổn

Kháng thể	Lan tỏa (n = 48)		Đầu cực, khu trú (n = 6)		p*
	n	%	n	%	
HSV1, 2 - IgM	9	18,75	3	50	0,1156
HSV1, 2 - IgG	44	**91,67**	3	**50**	**0,0235**

* Fisher's exact test; p < 0,05 cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (in đậm).

Trong nhóm EM, tỷ lệ HSV1, 2 - IgG dương tính ở nhóm có thương tổn lan tỏa cao hơn ở nhóm có thương tổn đầu cực, khu trú (p < 0,05); tỷ lệ HSV1, 2 - IgM dương tính ở nhóm có thương tổn đầu cực, khu trú (50%) cao hơn so với nhóm lan tỏa (18,75%), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05) (Bảng 3).

Bảng 4. Tỷ lệ huyết thanh dương tính với HSV1, 2 của nhóm EM theo thương tổn niêm mạc

Kháng thể	Có thương tổn niêm mạc (n = 13)		Không có thương tổn niêm mạc (n = 41)		p*
	n	%	n	%	
HSV1, 2 - IgM	4	30,77	8	19,51	0,4529
HSV1, 2 - IgG	10	76,92	37	90,24	0,3399

* Fisher's exact test.

Trong nhóm EM, không có sự khác nhau về tỷ lệ huyết thanh HSV1, 2 dương tính với các vi sinh vật theo thương tổn niêm mạc (Bảng 4).

Bảng 5. Tỷ lệ huyết thanh dương tính với HSV1, 2 của nhóm SJS/TEN và EM theo nhóm nguyên nhân

Nhóm	Kháng thể	Không rõ		Có thuốc nghi ngờ		p*
		n	%	n	%	
SJS/TEN (n = 30)	n	11		19		
	HSV1, 2 - IgM	3	27,27	3	15,79	0,641
	HSV1, 2 - IgG	11	100	19	100	1
EM (n = 54)	n	43		11		
	HSV1, 2 - IgM	11	25,58	1	9,09	0,4213
	HSV1, 2 - IgG	37	86,05	10	90,91	1

* Fisher's exact test.

Ở nhóm SJS/TEN và EM, không có sự khác nhau về tỷ lệ huyết thanh dương tính với HSV1, 2 giữa nhóm không rõ nguyên nhân và nhóm có thuốc nghi ngờ (Bảng 5).

IV. BÀN LUẬN

Kết quả của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ HSV1, 2 - IgG dương tính là 100% ở nhóm SJS/TEN; 87,04% ở nhóm EM và 96,67% ở nhóm khỏe mạnh. Ở người lớn, đa số có miễn dịch với HSV1, 2. Virus herpes simplex là tác nhân gây nhiễm trùng phổ biến, hầu hết trẻ em đã từng nhiễm HSV1 có triệu chứng hay không có triệu chứng. Ở người trưởng thành đã có quan hệ tình dục, hầu như đều có miễn dịch với HSV1,2. Theo ước tính ở Mỹ, có ít nhất 45 triệu người có nhiễm HSV sinh dục gần đây.[7] Đây là một trong những căn nguyên gây bệnh lây truyền qua đường tình dục hay gặp.

Trong nhóm SJS/TEN, nhóm EM, tỷ lệ huyết thanh HSV1, 2 - IgM dương tính lần lượt là 20%; 22,22% và 6,67%. Như vậy, tỷ lệ HSV1, 2 - IgM dương tính cao nhất ở nhóm EM, sau đó là nhóm SJS/TEN. Tuy sự khác biệt không có ý nghĩa thông kê, nhưng các tỷ lệ này cao hơn so với nhóm khỏe mạnh. Trong EM, nguyên nhân hay yếu tố liên quan do HSV đã được đề cập và chứng minh. Khoảng 21 ngày sau khi nhiễm

HSV tiên phát hoặc tái hoạt virus, các bạch cầu đơn nhân ở máu ngoại vi, đại thực bào và tế bào T CD34+ vận chuyển các mảnh HSV-DNA tới thượng bì và chuyển các kháng nguyên cho các tế bào keratin. Các kháng nguyên lắng đọng ở đó trong một thời gian dài. Protein của virus được tổng hợp. Các tế bào T đặc hiệu với virus gây phản ứng miễn dịch đặc hiệu, sau đó là phản ứng không đặc hiệu do các tế bào T tự hoạt hóa.[8] Hồng ban đa dạng là bệnh có sự xâm nhập viêm cấp tính của các bạch cầu đơn nhân, tế bào lympho. Số lượng T CD8+ xâm nhập ưu thế ở thượng bì, trong khi số lượng T CD4+ ưu thế ở trung bì. Ngoài ra, còn có tăng số lượng tế bào Langerhans. Sự vận hành của các tế bào T tự hoạt hóa hướng thượng bì đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của EM. Yếu tố kích thích trong quá trình này là các mảnh vỡ HSV-DNA ở da. Protein và DNA của virus được các đại thực bào ở vị trí thương tổn HSV tiêu hóa, tạo ra các mảnh vỡ, trình diện kháng nguyên cho các tế bào T trí nhớ.[9] Một nghiên cứu trên 63 bệnh nhân EM (có mô bệnh học chứng minh chẩn đoán) cho thấy tỷ lệ phát hiện HSV-DNA là 3/11 (chiếm 27,2%) bệnh nhân EM liên quan tới HSV bị bệnh lần đầu; 6/10 (chiếm 60%) bệnh nhân EM liên quan tới HSV tái phát; 1/4 (chiếm 25%) bệnh nhân EM tự phát bị bệnh lần đầu; và 6/12 (chiếm 50%) bệnh nhân EM tự phát tái phát; ở các bệnh nhân EM do thuốc hoặc SJS, không có trường hợp nào có HSV-DNA được phát hiện. Tỷ lệ phát hiện HSV-DNA chung ở các bệnh nhân EM liên quan tới HSV là 42,9%; ở các bệnh nhân EM tự phát là 43,8%.[10] Các nghiên cứu khác cũng cho thấy sự có mặt của HSV-DNA tại thương tổn da của EM.[11]

Trong nghiên cứu của chúng tôi, huyết thanh HSV1, 2 - IgM dương tính phản ánh tình trạng nhiễm mới hoặc tái hoạt HSV1, 2 gần đây, góp phần củng cố căn nguyên có thể của EM là HSV1, 2. Tuy nhiên, vì không làm PCR chẩn đoán HSV1, 2 tại mô da nên không phản ánh đúng, chính xác sự có mặt của kháng nguyên HSV-DNA tại mô. Cần kết hợp cả hai phương pháp để xác định nguyên nhân liệu có liên quan tới HSV1, 2. Thời gian trung bình cho các thay đổi huyết thanh là 2 - 3 tuần sau nhiễm virus HSV nhưng một số người không có kháng thể thu được cho tới 6 tháng sau nhiễm. Nếu trên lâm sàng nghi ngờ nhiễm HSV, xét nghiệm nên được làm lại sau 6-12 tuần.[7]

Mối liên quan giữa HSV1, 2 với SJS/TEN chưa rõ ràng, chưa có các nghiên cứu hệ thống. Có một số báo cáo ca bệnh về mối liên quan giữa SJS/TEN và HSV, về sự xuất hiện SJS và nhiễm HSV1 trong quá trình điều trị adalimumab cho bệnh nhân bệnh Crohn, SJS liên quan tới azithromycin sau nhiễm HSV tái hoạt thoáng qua.[12-14] Thực tế, các bệnh nhân SJS/TEN với thương tổn da và thương tổn niêm mạc nặng dễ bị nhiễm HSV kèm theo như là bội nhiễm. Thương tổn niêm mạc đột ngột trong SJS/TEN tạo điều kiện cho nhiễm mới HSV hoặc tái hoạt HSV tiềm ẩn. Với các bệnh nhân SJS/TEN có thương tổn da, niêm mạc lâu lành, xét nghiệm về HSV (tế bào học, huyết thanh chẩn đoán) nên được thực hiện để đánh giá sự bội nhiễm HSV.

Trong nhóm EM, tỷ lệ HSV1, 2 - IgM dương tính cao hơn ở nhóm < 30 tuổi so với nhóm ≥ 30 tuổi nhưng tỷ lệ HSV1, 2 - IgG dương tính cao hơn ở nhóm ≥ 30 tuổi. Trong nhóm khỏe mạnh, không có sự khác nhau về tỷ lệ này ở nhóm < 30 tuổi và nhóm ≥ 30 tuổi. Nghiên cứu ở Nhật Bản trên 1216 bệnh nhân (656 nam và 560 nữ), tuổi từ 7 - 92 cho thấy tỷ lệ huyết thanh dương tính với HSV tăng dần lên theo tuổi, từ tuổi thanh thiếu niên (44,9%) cho tới nhóm tuổi 80 (88,9%). Tỷ lệ dương tính ở nữ giới cao hơn nam giới, tỷ lệ cao hơn được quan sát thấy ở nhóm nữ giới tuổi 30, 40 và 60.[15]

Tỷ lệ HSV1, 2 - IgG dương tính ở nhóm có thương tổn lan tỏa (91,67%) cao hơn ở nhóm

có thương tổn đầu cực, khu trú (50%). Tỷ lệ HSV1, 2 - IgM dương tính ở nhóm có thương tổn đầu cực, khu trú (50%) cao hơn so với nhóm lan tỏa (18,75%), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Kết quả này có thể phù hợp với y văn, trong đó, các trường hợp EM có thương tổn hình bia bắn điển hình, phân bố ở các đầu cực thường liên quan tới HSV. Các trường hợp EM lan tỏa, không có các hình bia bắn điển hình có thể do tự phát (idiopathic).[1]

Trong nhóm EM, không có sự khác nhau về tỷ lệ huyết thanh dương tính với HSV1, 2 - IgM ở nhóm có thương tổn niêm mạc (30,77%) và ở nhóm không có thương tổn niêm mạc (19,51%) với p > 0,05. Kết quả này phù hợp với y văn, những trường hợp EM có thương tổn niêm mạc nặng thường liên quan tới cả nhiễm trùng *Mycoplasma pneumoniae*.[1]

Nghiên cứu của chúng tôi có một số hạn chế như không làm mô bệnh học để chẩn đoán xác định EM, không làm PCR tìm HSV-DNA ở mô da. Tuy nhiên, kết quả ban đầu phần nào củng cố thêm vai trò, yếu tố liên quan của HSV1, 2 trong EM.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ HSV1, 2 - IgM dương tính ở nhóm EM cao hơn so với nhóm SJS/TEN. Trong nhóm EM, tỷ lệ HSV1, 2 - IgM dương tính ở nhóm < 30 tuổi cao hơn so với nhóm ≥ 30 tuổi. Tỷ lệ HSV1, 2 - IgG dương tính ở nhóm có thương tổn lan tỏa cao hơn ở nhóm có thương tổn đầu cực, khu trú nhưng tỷ lệ HSV1, 2 - IgM dương tính có xu hướng cao hơn ở nhóm có thương tổn đầu cực, khu trú.

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. Kechichian E, Dupin N, Wetter DA, Ortonne N, Agbo-Godeau S, Chosidow O. Erythema multiforme. *EClinicalMedicine*. 2024; 77: 102909. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102909.

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. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. Strick LB, Wald A. Diagnostics for herpes simplex virus: is PCR the new gold standard? *Mol Diagn Ther*. 2006; 10(1): 17-28. doi:10.1007/BF03256439.

8. 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.

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. Ng PPL, Sun YJ, Tan HH, Tan SH. Detection of herpes simplex virus genomic DNA in various subsets of Erythema multiforme by polymerase chain reaction. *Dermatol Basel Switz*. 2003; 207(4): 349-353. doi:10.1159/000074112.

11. Aslanzadeh J, Helm KF, Espy MJ, Muller SA, Smith TF. Detection of HSV-specific DNA in biopsy tissue of patients with erythema multiforme by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol*. 1992; 126(1): 19-23. doi:10.1111/j.1365-2133.1992.tb08397.x.

12. Cheriyan S, Patterson R. Recurrent Stevens-Johnson syndrome secondary to herpes simplex: a follow up on a successful management program. *Allergy Asthma Proc*. 1996; 17(2): 71-73. doi:10.2500/108854196778645056.

13. Roselli J, Innocenti T, Lynch EN, et al. Stevens-Johnson Syndrome and Herpes Simplex Type 1 Infection during Adalimumab Therapy for Crohn's Disease. *Case Rep Gastrointest Med*. 2020; 2020: 3875024. doi:10.1155/2020/3875024.

14. Aihara Y, Ito S, Kobayashi Y, Aihara M. Stevens-Johnson syndrome associated with azithromycin followed by transient reactivation of herpes simplex virus infection. *Allergy*. 2004; 59(1): 118. doi:10.1046/j.1398-9995.2003.00336.x.

15. Miyachi M, Imafuku S. Incidence of serum antibody titers against herpes simplex virus in Japanese patients. *J Dermatol*. 2017; 44(1): 47-51. doi:10.1111/1346-8138.13506.

Summary

SEROLOGICAL DIAGNOSIS OF HERPES SIMPLEX VIRUS 1,2 IN PATIENTS WITH ERYTHEMA MULTIFORM, STEVENS-JOHNSON SYNDROME, AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

This cross-sectional descriptive study was conducted in 54 patients with erythema multiform (EM), 30 patients with Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN), and 30 healthy controls to determine the seropositivity rates for herpes simplex virus types 1 and 2 (HSV1, 2) and their correlation with certain clinical features. The results showed that the seropositivity rates for HSV1, 2 - IgM in the SJS/TEN group, the EM group, and the healthy group were 20%, 22.22%, and 6.67%, respectively, with no significant difference between groups. The seropositivity rate for HSV1, 2 - IgG was relatively high across all three groups, with the SJS/TEN group showing a higher rate than the EM group (100% vs. 87.4%, $p < 0.05$). Among the EM group, the HSV1, 2 - IgM seropositivity rate was higher in patients under 30 years old compared to those aged 30 years or older; conversely, the HSV1, 2 - IgG seropositivity rate was higher in patients aged 30 years or older than in those under 30 years old. Furthermore, the HSV1, 2 - IgG seropositivity rate was higher in patients with diffuse lesions than in those with focal, acral lesions ($p < 0.05$). However, the HSV1, 2 - IgM seropositivity rate was higher in patients with focal, acral lesions (50%) than in those with diffuse lesions (18.75%), $p > 0.05$.

Keywords: Erythema multiforme, herpes simplex virus, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis.