

SO SÁNH MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA HỘI CHỨNG STEVENS - JOHNSON VÀ HOẠI TỬ THƯƠNG BÌ NHIỄM ĐỘC

Trần Thị Huyền^{1,2}, ✉, Vũ Huy Lượng^{1,2}

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

Hội chứng Stevens - Johnson (SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) là các phản ứng nặng, thường do thuốc, nguy cơ tử vong cao. Tuy được xếp vào cùng nhóm bệnh nhưng trên lâm sàng, SJS thường có biểu hiện nhẹ hơn. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này từ tháng 01/2018 tới tháng 10/2019 nhằm so sánh một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nồng độ huyết thanh granulylin, các cytokin của nhóm SJS và nhóm TEN. Kết quả cho thấy tỷ lệ viêm phế quản phổi ở nhóm TEN cao hơn nhóm SJS ($p < 0,05$); tỷ lệ thương tổn niêm mạc miệng ở nhóm SJS cao hơn nhóm TEN ($p < 0,05$); tỷ lệ dị ứng do allopurinol ở nhóm SJS cao hơn nhóm SJS ($p < 0,05$); thời gian nằm viện của nhóm TEN cao hơn nhóm SJS ($p < 0,01$). Nồng độ IFN - γ của nhóm TEN cao hơn nhóm SJS ($p < 0,001$), còn nồng độ granulylin, TNF - α , IL - 2, IL - 4, IL - 5 và IL - 13 không có sự khác nhau giữa hai nhóm.

Từ khóa: hội chứng Stevens - Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, IFN - γ , granulylin, TNF - α

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, niêm mạc, tuy ít gặp nhưng nguy hiểm, đe dọa tính mạng người bệnh.^{1,2}

Trước đây, phân loại giữa SJS và TEN vẫn chưa thống nhất do cơ chế bệnh sinh chưa rõ ràng. Từ năm 1983, SJS được xem là đồng nghĩa với hồng ban đa dạng thể nặng, cả hai đều có thương tổn từ hai niêm mạc trở lên cùng với thương tổn da. Năm 1993 - 1994, Bastuji - Garin và Roujeau đề xuất sự khác nhau của hai bệnh dựa trên lâm sàng và căn nguyên gây bệnh. Ngày nay, hồng ban đa dạng được xem như là một bệnh riêng biệt, khác với SJS, với các đặc điểm lâm sàng, dịch tễ học và sinh

bệnh học đặc thù. Do có mối tương đồng về đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và sự bóc tách, hoại tử thượng bì nên SJS và TEN được xếp vào một nhóm bệnh,² viết tắt là SJS/TEN. Dựa trên diện tích bóc tách thượng bì (bọng nước, trợt da), Bastuji - Garin phân loại phổ bệnh SJS/TEN thành SJS, overlap SJS/TEN và TEN. Theo cách phân loại này, có ba dưới nhóm chính như sau:¹ 1) SJS với thương tổn bóc tách thượng bì dưới 10% diện tích cơ thể; 2) Overlap SJS/TEN với diện tích bóc tách thượng bì từ 10 - 30%; 3) TEN với thương tổn bóc tách thượng bì trên 30%. Trên thực tế lâm sàng, chủ yếu chẩn đoán SJS và TEN, ít khi chẩn đoán overlap SJS/TEN.

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,³ quá trình được khởi động bởi các tế bào lympho T độc gây ra do thuốc⁴. Các phân tử liên quan tới chết theo chương trình, bao gồm yếu tố hoại tử u anpha (TNF - α), interferon gamma (IFN - γ), các interleukin (IL) khác, nitric oxid cảm ứng,

Tác giả liên hệ: Trần Thị Huyền,

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: drhuyentran@gmail.com

Ngày nhận: 26/11/2021

Ngày được chấp nhận: 28/12/2021

là cầu nối giữa đáp ứng miễn dịch gây ra do thuốc với thương tổn tế bào keratin.⁵ Các yếu tố như Fas phối tử (ligand) hòa tan, perforin và granzym B đều được nhấn mạnh trong cơ chế chết theo chương trình của các tế bào keratin nhưng nghiên cứu gần đây nhất ủng hộ vai trò quan trọng của granulyxin.³ Chung và cộng sự phát hiện nồng độ cao của granulyxin 15 - kDa trong dịch bong nước bệnh nhân TEN, và khi tiêm chất này vào da chuột thì các tế bào keratin của chuột chết theo chương trình theo mô hình giống SJS/TEN.³

Tuy được xếp chung là một phổ bệnh nhưng trên lâm sàng, SJS thường có các triệu chứng và thương tổn da nhẹ hơn so với TEN, tiên lượng tốt hơn. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm so sánh một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nồng độ huyết thanh granulyxin và một số cytokin giữa SJS và TEN.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Để so sánh một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, nghiên cứu được tiến hành trên 83 bệnh nhân SJS và TEN. Chẩn đoán SJS và TEN dựa theo phân loại của Bastuji - Garin,¹ do ít nhất hai bác sĩ chuyên khoa thăm khám, nhận định chẩn đoán độc lập.

Để so sánh nồng độ huyết thanh granulyxin và một số cytokin, nghiên cứu tiến hành trên 48 bệnh nhân SJS và TEN và có 20 người khỏe mạnh làm nhóm chứng.

Tiêu chuẩn lựa chọn: bệnh nhân được chẩn đoán xác định SJS hoặc TEN; tuổi từ 18 trở lên; không bị bệnh suy giảm miễn dịch; chưa điều trị các thuốc ức chế miễn dịch trước khi vào viện (ví dụ: corticosteroid toàn thân, ciclosporin A).

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết (có procalcitonin máu > 2 ng/ml và/hoặc cấy máu dương tính); mắc bệnh suy giảm

miễn dịch; bệnh nhân vào viện trong tình trạng da đã tái tạo thượng bì.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Đây là một nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 01/2018 tới tháng 10/2019 tại Khoa điều trị bệnh da nam giới, Khoa điều trị bệnh da phụ nữ và trẻ em, Bệnh viện Da liễu Trung ương, Trung tâm dị ứng - miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai (là nơi các đối tượng tham gia nghiên cứu điều trị nội trú) và Bộ môn Miễn dịch, Học viện Quân y (là nơi thực hiện các xét nghiệm định lượng granulyxin và các cytokin huyết thanh).

Cách chọn mẫu

Cỡ mẫu và cách lấy mẫu thuận tiện theo thời gian vì SJS và TEN là các phản ứng dị ứng thuốc nặng, hiếm gặp.

Các chỉ số nghiên cứu

So sánh một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng: tuổi, giới, thuốc nghi ngờ gây dị ứng, diện tích thương tổn da, thương tổn niêm mạc, các cơ quan nội tạng, sốt, rối loạn chức năng thận, tăng men gan, hạ bạch cầu, thời gian tái tạo thượng bì (tái tạo da mới, da khô, không có thương tổn mới, không còn vết trợt), thời gian nằm viện.

So sánh một số dấu ấn sinh học: nồng độ huyết thanh granulyxin và một số cytokin của tế bào T hỗ trợ 1 (IL - 2, TNF - α , IFN - γ), của tế bào T hỗ trợ 2 (IL - 4, IL - 5, IL - 13).

Quy trình tiến hành nghiên cứu

Hỏi bệnh:

Bằng cách hỏi bệnh theo bộ câu hỏi có sẵn: thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên tới khi nhập viện; triệu chứng đầu tiên xuất hiện; tính chất thương tổn niêm mạc đầu tiên; vị trí, tính chất thương tổn da đầu tiên; có tiền sử dùng thuốc hay không, nếu có là thuốc gì, đường dùng, liều lượng, thời gian từ khi dùng thuốc tới

khi xuất hiện bệnh; bệnh lý khiến người bệnh phải dùng thuốc nghi ngờ gây dị ứng; tiền sử các bệnh nội, ngoại khoa khác, tiền sử dị ứng, cơ địa dị ứng của bản thân người bệnh và gia đình.

Khám bệnh, xét nghiệm thường quy:

Bao gồm toàn trạng (mạch, nhiệt độ, huyết áp, nhịp thở, chiều cao, cân nặng, các cơ quan bị ảnh hưởng); thương tổn da (ước tính diện tích da bị tổn thương theo quy luật số 9 trong tính diện tích bỏng); thương tổn niêm mạc (số niêm mạc bị tổn thương, hình thái tổn thương như bong nước, loét, hoại tử, đóng vảy tiết); thực hiện các xét nghiệm thường quy như công thức máu, sinh hóa máu, tổng phân tích nước tiểu, X - quang ngực thẳng, siêu âm ổ bụng.

Lưu huyết thanh cho xét nghiệm định lượng granulylin và các cytokin 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 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°C trước khi định lượng granulylin và các cytokin huyết thanh.

Mỗi người khỏe mạnh cũng được lấy 04 ml máu để tách và bảo quản huyết thanh theo quy trình trên.

Thực hiện các xét nghiệm:

- Định lượng granulylin huyết thanh: Sử dụng phương pháp ELISA (enzyme - linked immunosorbent assay), bộ kit Human Granulylin ELISA, hãng Melsin, Trung Quốc, theo nguyên lý "sandwich".

- Định lượng một số cytokin 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 cytokin.

3. Xử lý số liệu

Xử lý số liệu theo phần mềm SPSS 16.0. 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. Các test thống kê được sử dụng để so sánh hai trung bình: t - test cho các biến có phân bố chuẩn, test Mann - Whitney U cho các biến không có phân bố chuẩn. Test χ^2 dùng để so sánh hai tỷ lệ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

5. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu viên đảm bảo thực hiện quy trình phù hợp với tuyên ngôn Helsinki về đạo đức trong nghiên cứu. Các bệnh nhân hoặc người đại diện hợp pháp của bệnh nhân được giải thích về mục đích của nghiên cứu và ký vào bản chấp thuận tham gia nghiên cứu. Nếu họ không đồng ý thì vẫn được điều trị như các bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Quy trình của nghiên cứu không can thiệp vào phương pháp điều trị. Các bệnh nhân được giữ bí mật về danh tính khi công bố các số liệu. 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

1. So sánh một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của SJS và TEN

Có tổng cộng 83 bệnh nhân SJS/TEN tham gia nghiên cứu, trong đó có 38 bệnh nhân SJS (chiếm 45,8%) và 45 bệnh nhân TEN (chiếm 54,2%). Tuổi trung bình của các bệnh nhân SJS là 47,9; của các bệnh nhân TEN là 51,4; sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Ở cả hai nhóm, tỷ lệ bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ là tương đương nhau. Diện tích da bị hoại tử,

trọt, bọng nước ở nhóm SJS là 5,3% diện tích cơ thể; ở nhóm TEN là 68,2% ($p < 0,01$). Thời gian tái tạo thượng bì của nhóm TEN dài hơn nhóm SJS (17 ngày so với 13,3 ngày, $p < 0,01$); số ngày nằm viện của nhóm TEN dài hơn so với nhóm SJS (17,9 ngày so với 12,3 ngày, $p < 0,01$). Tỷ lệ dị ứng do allopurinol trong nhóm SJS là 31,7%, cao hơn so với tỷ lệ này trong nhóm TEN (8,9%) với $p < 0,05$; tỷ lệ dị ứng do thuốc đông y trong nhóm TEN cao hơn so với tỷ lệ này trong nhóm SJS (33,4% so với 5,2%; $p < 0,05$). Đối với carbamazepin và kháng sinh thì không có sự khác nhau giữa hai nhóm (bảng 1).

Bảng 1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân SJS/TEN

Đặc điểm	SJS (n = 38)	TEN (n = 45)	p
Tuổi (năm)			
$\Delta \pm SD$	47,9 \pm 16,9	51,4 \pm 14,9	> 0,05
Giới tính, n (%)			
Nam	20 (52,6)	22 (48,9)	> 0,05
Nữ	18 (47,4)	23 (51,1)	> 0,05
Diện tích da bóc tách			
$\Delta \pm SD$	5,3 \pm 2,4	68,2 \pm 22,1	< 0,001
Thời gian TTTB, ngày			
$\Delta \pm SD$	13,3 \pm 3,9	17,0 \pm 4,3	< 0,01
Số ngày nằm viện, ngày			
$\Delta \pm SD$	12,3 \pm 4,5	17,9 \pm 6,1	< 0,01
Nguyên nhân			
Allopurinol	12 (31,7)	4 (8,9)	< 0,05
Thuốc đông y	2 (5,2)	15 (33,4)	< 0,05
Carbamazepin	10 (26,3)	6 (13,4)	> 0,05
Kháng sinh	3 (7,9)	2 (4,4)	> 0,05

SD: standard deviation (độ lệch chuẩn)

SJS: Stevens - Johnson syndrome (hội chứng Stevens - Johnson)

TEN: Toxic epidermal necrolysis (hoại tử thượng bì nhiễm độc)

TTTB: Tái tạo thượng bì

Nhóm TEN có tỷ lệ viêm phế quản phổi cao hơn nhóm SJS (24,4% so với 5,3%, $p < 0,05$). Các đặc điểm khác như sốt, tăng men gan, hạ bạch cầu, rối loạn chức năng thận và các nhiễm khuẩn khác không có sự khác nhau giữa hai nhóm (bảng 2). Tỷ lệ có thương tổn niêm mạc nói chung của nhóm SJS (97,4%) cao hơn so với nhóm TEN (75,6%), $p < 0,05$. Tỷ lệ có thương tổn niêm mạc miệng ở nhóm SJS là 94,7%, cao hơn so với nhóm TEN (75,6%), $p < 0,05$. Tỷ lệ thương tổn các niêm mạc khác không có sự khác nhau giữa hai nhóm và thấp hơn so với tỷ lệ thương tổn niêm mạc miệng (bảng 3).

Bảng 2. Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng khác

Đặc điểm	SJS (n = 38)		TEN (n = 45)		p (test χ^2)
	n	%	n	%	
Sốt	20	52,6	31	68,9	> 0,05
Tăng men gan	23	60,5	32	71,1	> 0,05
Hạ bạch cầu	3	7,9	8	17,8	> 0,05
Rối loạn chức năng thận	12	31,6	21	46,7	> 0,05
Viêm phế quản phổi	2	5,3	11	24,4	< 0,05
Nhiễm khuẩn khác ^a	3	7,9	1	2,2	> 0,05

^aNhiễm khuẩn huyết, viêm màng não

SJS: Stevens - Johnson syndrome (hội chứng Stevens - Johnson)

TEN: Toxic epidermal necrolysis (hoại tử thượng bì nhiễm độc)

Bảng 3. Thương tổn các niêm mạc trong SJS/TEN

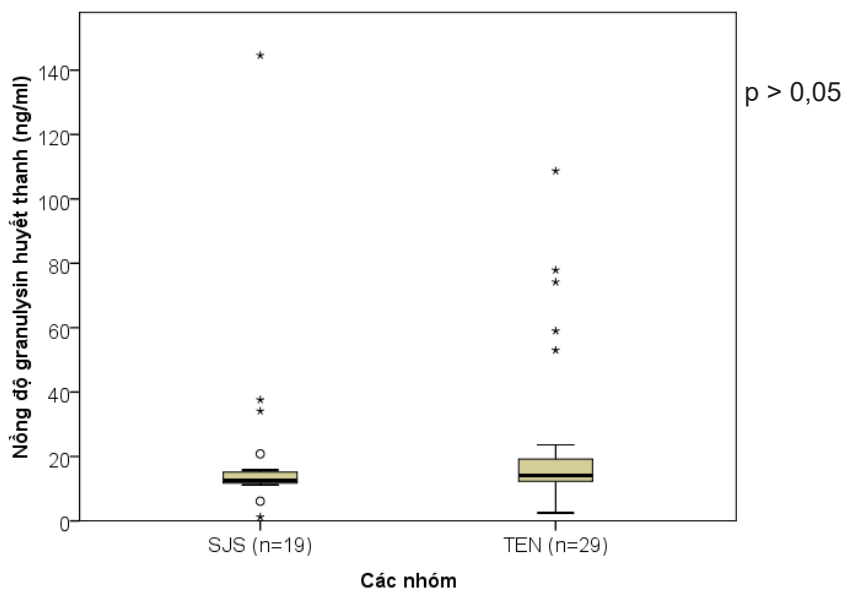
Niêm mạc	SJS (n = 38)		TEN (n = 45)		p (test χ^2)
	n	%	n	%	
Mắt	25	65,8	28	62,2	> 0,05
Miệng	36	94,7	34	75,6	< 0,05
Sinh dục	20	52,6	26	57,8	> 0,05
Mũi	4	10,5	5	11,1	> 0,05
Hậu môn	5	13,2	6	13,3	> 0,05
Chung	37	97,4	34	75,6	< 0,05

SJS: Stevens - Johnson syndrome (hội chứng Stevens - Johnson)

TEN: Toxic epidermal necrolysis (hoại tử thượng bì nhiễm độc)

2. So sánh nồng độ huyết thanh granulylin và một số cytokin của nhóm SJS và nhóm TEN

Nồng độ granulylin huyết thanh của nhóm SJS là $21,7 \pm 30,9$ ng/ml; của nhóm TEN là $23,9 \pm 25,3$ ng/ml, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (test Mann - Whitney U), thể hiện ở biểu đồ 1. Nồng độ IFN - γ huyết thanh ở nhóm TEN ($52,1 \pm 115$ pg/ml) cao hơn so với nhóm SJS ($2,6 \pm 7,8$), $p < 0,001$; nhưng ở cả hai nhóm đều cao hơn so với ở người khỏe mạnh ($0,4 \pm 0,9$ pg/ml). Nồng độ huyết thanh các cytokin khác ở hai nhóm tương đương nhau (bảng 4). Nồng độ TNF - α của nhóm SJS là $57,6 \pm 179,7$ pg/ml, của nhóm TEN là $16,2 \pm 68,9$ pg/ml. Nồng độ IL - 2 của nhóm SJS là $11,5 \pm 20,6$ pg/ml, của nhóm TEN là $5,1 \pm 13,8$ pg/ml. Nồng độ IL - 4 của nhóm SJS là $4,1 \pm 6,7$ pg/ml, của nhóm TEN là $2,3 \pm 8$ pg/ml. Nồng độ IL - 5 của nhóm SJS là $6,5 \pm 11,5$ pg/ml, của nhóm TEN là $3,2 \pm 8,4$ pg/ml. Nồng độ IL - 13 của nhóm SJS là $1,6 \pm 0,3$ pg/ml, của nhóm TEN là $1,6 \pm 0,7$ pg/ml.



Biểu đồ 1. Nồng độ granulysin huyết thanh của nhóm SJS và TEN

SJS: Stevens - Johnson syndrome (hội chứng Stevens - Johnson)

TEN: Toxic epidermal necrolysis (hoại tử thượng bì nhiễm độc)

Bảng 4. So sánh nồng độ các cytokin của nhóm SJS và TEN

Cytokin (pg/ml)	- Δ ± SD - Trung vị - Khoảng	SJS	TEN	p (test Mann - Whitney U)	Khỏe mạnh (n = 20)
		(n = 19)	(n = 29)		
IL - 2		11,5 ± 20,6	5,1 ± 13,8	> 0,05	4,2 ± 4,5
		2,3	2,3		2,3
		2,3 - 76,1	2,3 - 76,8		2,3 - 19,6
IFN - γ		2,6 ± 7,8	52,1 ± 115	< 0,001	0,4 ± 0,9
		0,1	13,8		0,1
		0,1 - 33,8	0,1 - 579,9		0,1 - 2,9
TNF - α		57,6 ± 179,7	16,2 ± 68,9	> 0,05	27,7 ± 37,9
		1,3	1,3		6
		1,3 - 771,2	1,3 - 373,2		1,3 - 109,3
IL - 4		4,1 ± 6,7	2,3 ± 8	> 0,05	2,5 ± 3
		0,8	0,8		0,8
		0,8 - 22	0,8 - 43,9		0,8 - 9
IL - 5		6,5 ± 11,5	3,2 ± 8,4	> 0,05	8,2 ± 14,5
		0,5	0,5		0,5
		0,5 - 42,6	0,9 - 43,8		0,5 - 37,4

Cytokin (pg/ml)	SJS (n = 19)	TEN (n = 29)	p (test Mann - Whitney U)	Khoẻ mạnh (n = 20)
- $\Delta \pm SD$	1,6 \pm 0,3	1,6 \pm 0,7		1,5
- Trung vị	1, 5	1,5	> 0,05	1,5
- Khoảng	1,5 - 3	1,5 - 5,1		1,5 - 1,5

SD: standard deviation (độ lệch chuẩn)

SJS: Stevens - Johnson syndrome (hội chứng Stevens - Johnson)

TEN: Toxic epidermal necrolysis (hoại tử thượng bì nhiễm độc)

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuổi trung bình của các bệnh nhân SJS và TEN tương đương nhau (47,9 và 51,4 tuổi, tương ứng), tỷ lệ bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ không có sự khác nhau. Nghiên cứu của Su cho thấy, tuổi trung bình của 77 bệnh nhân SJS/TEN Đài Loan là 52,8; của 52 bệnh nhân ở châu Âu là 49,1.⁶ Tuy nhiên, trên những vùng dịch tễ nhất định, tuổi trung bình của các bệnh nhân SJS/TEN có thể trẻ hơn. Ví dụ, nghiên cứu về SJS/TEN ở vùng hạ Sahara có độ tuổi trung bình là 32,3, các bệnh nhân SJS/TEN có tỷ lệ nhiễm HIV cao, thuốc chính gây dị ứng là các kháng sinh chống lao, sulfonamid, thuốc chống virus nevirapin.⁷ Các nghiên cứu khác cũng cho thấy trong SJS/TEN, tỷ lệ nam nữ bằng nhau. Các bệnh nhân SJS/TEN ở Đài Loan có nam giới chiếm 46,8%, ở châu Âu nam giới chiếm 43,6%.⁶ Tuy nhiên, trên quần thể có các bệnh nền đặc biệt thì phân bố giới tính của SJS/TEN có thể không cân bằng.⁸ Nghiên cứu của Saka có tỷ lệ nam thấp hơn nữ (36,2% so với 63,8%).⁸ Nguyên nhân có thể do nghiên cứu đó thực hiện tại Togo, châu Phi, nơi có tỷ lệ nhiễm HIV khá cao, với nữ nhiều hơn nam.⁸

Các thuốc gây dị ứng hay gặp nhất là allopurinol, carbamazepin, thuốc đông y và kháng sinh. Đáng chú ý, trong nhóm TEN, tỷ lệ dị ứng do thuốc đông y cao hơn so với nhóm

SJS; trong nhóm SJS, tỷ lệ dị ứng do allopurinol cao hơn nhóm TEN. Ở Việt Nam, thuốc đông y vẫn là một nguyên nhân hàng đầu gây SJS/TEN, bên cạnh các thuốc kinh điển như allopurinol và carbamazepin.⁹ Các trường hợp TEN do thuốc đông y thường có thời gian xuất hiện triệu chứng muộn, thời gian điều trị kéo dài hơn so với các thuốc khác. Vì trong nhóm SJS có một tỷ lệ cao do allopurinol nên cần kiểm soát kỹ các rối loạn chức năng thận. Nghiên cứu của Chung và cộng sự cho thấy nồng độ granulysin huyết thanh có tương quan với tình trạng suy thận và tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhân SJS/TEN do allopurinol.¹⁰

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ có thương tổn niêm mạc miệng là cao nhất và ở nhóm SJS cao hơn nhóm TEN. Với các bệnh nhân SJS có thương tổn niêm mạc miệng nặng, chúng ta nên tìm các nguyên nhân ngoài thuốc như nhiễm *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxsackievirus A6*, cytomegalovirus hay herpes virus.^{11,12} Trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa thực hiện được, đó cũng là một hạn chế. Ở Đài Loan, vào mùa dịch enterovirus năm 2010 - 2012, có 21 bệnh nhân biểu hiện thương tổn da, niêm mạc mà không tìm được thuốc nghi ngờ gây dị ứng. Các kết quả xét nghiệm cho thấy DNA của *Coxsackievirus A6* được phát hiện trong thương tổn bọt nước

của 6 bệnh nhân. Hình ảnh mô bệnh học có xâm nhập chủ yếu các lympho T độc và tế bào diệt tự nhiên bộc lộ granulyisin giống với SJS.¹² Trên lâm sàng, chúng tôi nhận thấy thương tổn niêm mạc miệng là một dấu hiệu nặng của SJS/TEN, làm cho người bệnh ăn uống khó, thậm chí phải đặt sond dạ dày hay nuôi dưỡng tĩnh mạch. Trong khi đó, nhu cầu năng lượng của các bệnh nhân SJS/TEN phải tăng gấp rưỡi bình thường để tái tạo thượng bì và hồi phục.²

Granulyisin là một phân tử gây ly giải tế bào do các tế bào T gây độc và tế bào diệt tự nhiên sản xuất, bài tiết.¹³ Nó tác động trên các loại tế bào ung thư, các vi sinh vật, bao gồm các vi khuẩn gram âm, gram dương, nấm và ký sinh trùng.¹³ Khi kết hợp với perforin tinh khiết, granulyisin tái tổ hợp gây ly giải 90% *Mycobacterium tuberculosis* nội bào, tổn thương trên bề mặt các tế bào này.¹³ Thực tế, nồng độ granulyisin huyết thanh có thể bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố như nhiễm trùng, ung thư, tuổi và tình trạng miễn dịch¹³. Điều này góp phần giải thích vì sao nồng độ granulyisin huyết thanh ở các cá thể khác nhau có mức dao động lớn. Trong nghiên cứu này, nồng độ granulyisin huyết thanh không có sự khác nhau giữa nhóm SJS và TEN, không phản ánh được mức độ thương tổn da và mức độ nặng của bệnh.

Ở nhóm TEN, nồng độ IFN - γ huyết thanh cao hơn rất nhiều so với nhóm SJS ($p < 0,001$), nhưng ở nhóm SJS cũng cao hơn so với ở nhóm khỏe mạnh. Nồng độ IFN - γ có tương quan với diện tích da bị trợt, hoại tử, bong nước. Trong khi đó, các cytokin khác không có sự khác nhau giữa nhóm SJS và nhóm TEN, không tương quan với diện tích thương tổn da. Như vậy, trong SJS/TEN, IFN - γ được các tế bào T hỗ trợ 1, tế bào diệt tự nhiên sản xuất rất nhiều. Nghiên cứu trước cũng cho thấy trong dịch bong nước của SJS/TEN có nồng độ IFN

- γ rất cao, do các tế bào đơn nhân trong dịch bong nước tiết ra.¹⁴ Nồng độ cao của IFN - γ mà không phải là các cytokin khác phản ánh mô hình miễn dịch ưu thế qua T hỗ trợ 1 trong SJS/TEN. Đây có thể là một dấu ấn huyết thanh tốt để đánh giá sự tiến triển, mức độ hoại tử thượng bì của SJS/TEN.

Ngoài ra, IFN - γ còn là dấu ấn sinh học đánh giá hiệu quả điều trị trong SJS/TEN. Trong nghiên cứu của Hirahara, IFN - γ và TNF - α huyết thanh được đo lường ở 5 bệnh nhân SJS/TEN điều trị bằng methylprednisolon liều pulse. Vào ngày thứ tư sau điều trị, nồng độ trung bình của các cytokin này giảm so với trước điều trị, nhưng sự thay đổi có ý nghĩa chỉ với IFN - γ . Vào ngày thứ 19, sự giảm có ý nghĩa với cả IFN - γ và TNF - α .¹⁵

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ viêm phế quản phổi ở nhóm TEN cao hơn nhóm SJS; tỷ lệ thương tổn niêm mạc miệng ở nhóm SJS cao hơn nhóm TEN; tỷ lệ dị ứng do allopurinol ở nhóm SJS cao hơn nhóm SJS; thời gian nằm viện của nhóm TEN cao hơn nhóm SJS. Nồng độ IFN - γ của nhóm TEN cao hơn nhóm SJS, còn nồng độ granulyisin, TNF - α , IL - 2, IL - 4, IL - 5 và IL - 13 không có sự khác nhau giữa hai nhóm. Nồng độ IFN - γ có thể là một dấu ấn tốt để tiên lượng mức độ nặng của SJS/TEN. Trong SJS/TEN, vai trò của các IL có nguồn gốc tế bào T hỗ trợ 1 đóng vai trò quan trọng hơn các IL có nguồn gốc tế bào T hỗ trợ 2. Vai trò của granulyisin chưa rõ rệt để phân biệt SJS và TEN.

Lời cảm ơn

Các tác giả xin chân thành cảm ơn Bệnh viện Da liễu Trung ương, Bệnh viện Bạch Mai và Bộ môn Miễn dịch, Học viện Quân y đã giúp chúng tôi hoàn thành nghiên cứu và xin cam kết không có xung đột lợi ích trong đề tài 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. Creamer D, Walsh SA, Dziejwski 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, 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
5. Viard - Leveugle I, Guide O, Jankovic D, et al. TNF - α and IFN - γ are potential inducers of Fas - mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):489 - 498. doi:10.1038/jid.2012.330
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. Saka B, Barro - Traoré F, Atadokpédé FA, et al. Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in sub - Saharan Africa: a multicentric study in four countries. *Int J Dermatol*. 2013;52(5):575 - 579. doi:10.1111/j.1365 - 4632.2012.05743.x
8. Saka B, Akakpo AS, Teclessou JN, et al. Ocular and Mucocutaneous Sequelae among Survivors of Stevens - Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Togo. *Dermatol Res Pract*. 2019;4917024. doi:10.1155/2019/4917024
9. Lương Đức Dũng, Hoàng Thị Lâm, Nguyễn Văn Đoàn. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của hội chứng Stevens - Johnson và Lyell do dị ứng thuốc. *Tạp Chí Nghiên Cứu Học*. 86(1):15 - 21.
10. Chung WH, Chang WC, Stocker SL, et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol - induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2157 - 2164. doi:10.1136/annrheumdis - 2014 - 205577
11. Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol*. 2016;43(7):758 - 766. doi:10.1111/1346 - 8138.13430
12. Chung WH, Shih SR, Chang CF, et al. Clinicopathologic analysis of coxsackievirus a6 new variant induced widespread mucocutaneous bullous reactions mimicking severe cutaneous adverse reactions. *J Infect Dis*. 2013;208(12):1968 - 1978. doi:10.1093/indices/jit383
13. Peña SV, Hanson DA, Carr BA, Goralski TJ, Krensky AM. Processing, subcellular localization, and function of 519 (granulysin), a human late T cell activation molecule with homology to small, lytic, granule proteins. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1997;158(6):2680 - 2688.
14. Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, et al. Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2004;123(5):850 - 855. doi:10.1111/j.0022 -

202X.2004.23439.x

15. 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

Summary

COMPARISON OF CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTICS OF STEVENS-JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are severe cutaneous adverse drug reactions, although are rare incidence but the mortality rate can be up to 5-30%. SJS and TEN are classified as a spectrum of diseases but clinically, TEN is more severe than SJS. This study was conducted from January 2018 to October 2019 to compare some clinical and paraclinical characteristics of SJS and TEN. The results showed that the rate of pneumonia in the TEN group was higher than that in the SJS group ($p < 0.05$); the rate of oral mucous membrane lesions in the SJS group was higher than that in the TEN group ($p < 0.05$); the rate of allopurinol (as a causative drug) in the SJS group was higher than that in the TEN group ($p < 0.05$); the time of hospitalization of the TEN group was longer than that of the SJS group ($p < 0.01$). Serum levels of IFN- γ of the TEN group were higher than those of the SJS group ($p < 0.001$). Serum levels of granulysin, TNF- α , IL-2, IL-4, IL-5, and IL-13 did not differ between the two groups.

Keywords: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, IFN- γ , granulysin, TNF- α