

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai, Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Hà Nội, Phòng Đào tạo và quản lý sau đại học đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến PGS. TS. Nguyễn Văn Đoàn người thầy đã trực tiếp hướng dẫn tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn và sự kính trọng tới các thầy, cô trong Hội đồng chấm luận án đã dành nhiều thời gian và công sức chỉ bảo giúp đỡ tôi trong quá trình hoàn thiện bản luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới Các thầy, cô và toàn thể cán bộ, nhân viên Bộ môn Dị ứng - Trường Đại học Y Hà Nội đã dạy dỗ và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn các Thầy, Cô trong các Ban lãnh đạo tiền nhiệm, Ban lãnh đạo đương nhiệm và toàn thể cán bộ, nhân viên Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai, đã tạo mọi điều kiện thuận lợi và tận tình giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến các bạn bè, đồng nghiệp, cơ quan nơi tôi công tác đã luôn giúp đỡ, động viên tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn tới những bệnh nhân “có hội chứng Stevens-Johnson và Lyell do dị ứng thuốc” là đối tượng nghiên cứu của đề tài đã tham gia hợp tác nghiên cứu để giúp tôi hoàn thành bản luận án này.

Cuối cùng tôi xin bày tỏ lòng biết ơn Cha, Mẹ, Anh, Chị, Em, Vợ và các Con đã luôn ở bên tôi những lúc khó khăn, động viên và tạo mọi điều kiện tốt để tôi yên tâm học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Hà nội, ngày 10 tháng 3 năm 2015

Lương Đức Dũng

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Lương Đức Dũng, nghiên cứu sinh khóa 29, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Dị ứng và miễn dịch, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS. TS. Nguyễn Văn Đoàn, Trưởng Bộ môn Dị ứng, Trường Đại học Y Hà Nội, Giám đốc Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai.
2. Công trình này không trùng lặp với bất cứ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 10 tháng 3 năm 2015

NCS Lương Đức Dũng

NHỮNG CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN

BCĐNTT		Bạch cầu đa nhân trung tính
CD3	Cluster differentiation	Tế bào lympho T - CD3
CD4		Tế bào lympho T - CD4
CD8		Tế bào lympho T - CD8
CRP	C - Reactive Protein	Proten C phản ứng
DNA	Deoxyribonucleic acid	Axít nucleic
EM	Erythema multiforme	Hồng ban đa dạng
HE	Hematoxylin- Eosin	Nhuộm HE
HLA	Human Leucocyte Antigen	Kháng nguyên bạch cầu người
HMMD	Immunohistochemistry	Hoá mô miễn dịch
KN		Kháng nguyên
KT		Kháng thể
MDLS		Miễn dịch lâm sàng
MHC	Major histocompatibility complex	Phức hợp hoà hợp mô chủ yếu
n		Số lượng trường hợp xảy ra
%		Tỷ lệ phần trăm
PAS	Periodic Acid Schiff	Nhuộm PAS
SCORTEN	Severity scores for TEN	Điểm SCORTEN
SJS	Stevens-Johnson syndrome	Hội chứng Stevens - Johnson
TEN	Toxic Epidermal Necrolysis	Hội chứng Lyell

MỤC LỤC

Lời cảm ơn	
Lời cam đoan	
Những chữ viết tắt trong luận án	
Mục lục	
Danh mục bảng	
Danh mục biểu đồ	
Danh mục hình ảnh	
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN	3
1.1. LỊCH SỬ, DỊCH TỄ, CĂN NGUYÊN VÀ CƠ CHẾ BỆNH HỌC	3
<i>1.1.1. Lịch sử phát hiện</i>	3
<i>1.1.2. Dịch tễ học</i>	4
<i>1.1.3. Căn nguyên gây bệnh</i>	5
<i>1.1.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình sinh bệnh học</i>	6
<i>1.1.5. Cơ chế bệnh học phân tử</i>	8
1.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, BIẾN CHỨNG VÀ TIÊN LƯỢNG BỆNH . 21	
<i>1.2.1. Đặc điểm lâm sàng</i>	21
<i>1.2.2. Các thể lâm sàng</i>	24
<i>1.2.3. Biến chứng</i>	24
<i>1.2.4. Tiến triển và tiên lượng</i>	25
1.3. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC	26
<i>1.3.1. Cấu trúc vi thể của da</i>	26
<i>1.3.2. Chức năng của da</i>	30
<i>1.3.3. Một số biến đổi mô bệnh học của thương bì</i>	30
<i>1.3.4. Tương quan giữa lâm sàng và mô bệnh học</i>	31
<i>1.3.5. Đặc điểm mô bệnh học của hội chứng Stevens-Johnson và Lyell</i> ...	32
1.4. ĐẶC ĐIỂM HÓA MÔ MIỄN DỊCH	33
<i>1.4.1. Khái niệm hoá mô miễn dịch</i>	33
<i>1.4.2. Đặc điểm tế bào lympho CD3, CD4 và CD8</i>	38
<i>1.4.3. Đặc điểm dấu ấn CD3, CD4 và CD8</i>	39

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	41
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	41
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu nghiên cứu	41
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	41
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	42
2.2.1. Phương pháp nghiên cứu	42
2.2.2. Phương pháp chọn mẫu	42
2.2.3. Cỡ mẫu tối thiểu	42
2.2.4. Thiết kế nghiên cứu	43
2.2.5. Các bước thu thập số liệu nghiên cứu.....	44
2.2.6. Sai số và cách khắc phục sai số	58
2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU	58
2.4. KHÍA CẠNH ĐẠO ĐỨC CỦA NGHIÊN CỨU.....	59
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	60
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	60
3.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi, giới	60
3.1.2. Phân bố bệnh nhân theo trình độ văn hóa, nghề nghiệp	61
3.1.3. Phân bố bệnh nhân theo thuốc gây dị ứng.....	62
3.1.4. Phân bố bệnh nhân theo lý do vào viện	64
3.1.5. Phân bố bệnh nhân theo số loại thuốc sử dụng trước khi dị ứng ...	65
3.1.6. Các loại thuốc gây dị ứng	65
3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG	68
3.2.1. Đặc điểm lâm sàng chung	68
3.2.2. Các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân SJS và TEN.....	71
3.2.3. Các triệu chứng cận lâm sàng của bệnh nhân SJS và TEN.....	74
3.2.4. Tỷ lệ tử vong của bệnh nhân SJS và TEN	76
3.3. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC CỦA TỔN THƯƠNG DA.....	77
3.3.1. Đặc điểm các tổn thương ở lớp thượng bì	77
3.3.2. Đặc điểm các tổn thương ở lớp trung bì	79
3.4. ĐẶC ĐIỂM HÓA MÔ MIỄN DỊCH CỦA TỔN THƯƠNG DA.....	80
3.4.1. Tỷ lệ và mức độ biểu lộ kháng nguyên CD3, CD4 và CD8	80
3.4.2. Phân bố giá trị biểu lộ kháng nguyên CD3, CD4 và CD8.....	82

3.4.3. Phân bố biểu lộ kháng nguyên CD3, CD4 và CD8 theo mô học da	83
3.4.4. Liên quan giữa HMMD và mô bệnh học.....	85
3.4.5. Liên quan giữa HMMD và yếu tố tiên lượng bệnh	86
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	88
4.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU	88
4.1.1. Tuổi và giới tính	88
4.1.2. Về trình độ văn hóa và nghề nghiệp.....	90
4.1.3. Về lý do sử dụng thuốc, người chỉ định và đường dùng thuốc	91
4.1.4. Lý do vào viện của bệnh nhân nghiên cứu.....	92
4.1.5. Số lượng thuốc sử dụng và các thuốc gây dị ứng	93
4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG	96
4.2.1. Đặc điểm lâm sàng.....	96
4.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng	106
4.2.3. Tỷ lệ tử vong của bệnh nhân SJS và TEN	111
4.3. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC	115
4.3.1. Đặc điểm tổn thương lớp thượng bì.....	116
4.3.2. Đặc điểm tổn thương lớp trung bì.....	121
4.4. ĐẶC ĐIỂM HÓA MÔ MIỄN DỊCH	122
4.4.1. Tỷ lệ và mức độ biểu lộ kháng nguyên CD3, CD4 và CD8	123
4.4.2. Giá trị biểu lộ kháng nguyên CD3, CD4 và CD8	129
4.4.3. Biểu lộ kháng nguyên CD3, CD4 và CD8 trên các lớp mô học da	131
4.4.4. Liên quan giữa HMMD và mô bệnh học.....	133
4.4.5. Liên quan giữa HMMD và yếu tố tiên lượng bệnh	136
KẾT LUẬN	138
KIẾN NGHỊ	140
Danh mục công trình đã được công bố có liên quan đến đề tài luận án	
Danh mục tài liệu tham khảo	
Phụ lục	
Một số hình ảnh của bệnh nhân nghiên cứu	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1: Bảng điểm SCORTEN	26
Bảng 1.2: Nguy cơ tử vong của bệnh nhân SJS và TEN theo SCORTEN	26
Bảng 2.1: Đánh giá diện tích da có thương tổn.....	45
Bảng 2.2: Đánh giá mức độ nặng theo thang điểm SCORTEN.....	46
Bảng 2.3: Đặc điểm kháng thể sử dụng trong nghiên cứu.....	52
Bảng 2.4: Nguy cơ tương đối.....	58
Bảng 3.1: Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi	60
Bảng 3.2: Phân bố bệnh nhân theo trình độ văn hóa	61
Bảng 3.3: Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp.....	61
Bảng 3.4: Phân bố bệnh nhân theo lý do dùng thuốc.....	62
Bảng 3.5: Phân bố bệnh nhân theo đường dùng thuốc	63
Bảng 3.6: Phân bố bệnh nhân theo lý do vào viện.....	64
Bảng 3.7: Phân bố bệnh nhân theo số loại thuốc sử dụng trước khi dị ứng ...	65
Bảng 3.8: Các thuốc gây ra hội chứng SJS và TEN	65
Bảng 3.9: Các nhóm thuốc gây ra hội chứng SJS và TEN	67
Bảng 3.10: Thời gian xuất hiện triệu chứng dị ứng sau lần dùng thuốc đầu ..	68
Bảng 3.11: Số ngày điều trị nội trú của bệnh nhân SJS và TEN	69
Bảng 3.12: Đặc điểm chỉ số SCORTEN của bệnh nhân SJS và TEN	70
Bảng 3.13: Liên quan giữa điểm SCORTEN với số ngày nằm viện	70
Bảng 3.14: Các triệu chứng toàn thân của bệnh nhân SJS và TEN	71
Bảng 3.15: Tổn thương da của bệnh nhân SJS và TEN.....	72
Bảng 3.16: Tổn thương niêm mạc các hốc tự nhiên	73
Bảng 3.17: Các chỉ số về công thức máu, CRP	74
Bảng 3.18: Các chỉ số về sinh hóa máu của bệnh nhân SJS và TEN	75
Bảng 3.19: Các chỉ số đánh giá chức năng thận	76
Bảng 3.20: Tỷ lệ tử vong của bệnh nhân SJS và TEN.....	76

Bảng 3.21: Nguyên nhân gây tử vong của bệnh nhân SJS và TEN.....	77
Bảng 3.22: Các tổn thương ở lớp thượng bì của bệnh nhân SJS và TEN.....	77
Bảng 3.23: Liên quan giữa hiện tượng ly gai với xốp bào	78
Bảng 3.24: Liên quan giữa hiện tượng ly gai với hoại tử thượng bì	79
Bảng 3.25: Các tổn thương ở lớp trung bì của bệnh nhân SJS và TEN.....	79
Bảng 3.26: Phân bố giá trị biểu lộ CD3, CD4 và CD8	82
Bảng 3.27: Giá trị biểu lộ CD3, CD4 và CD8 theo mô học da.....	84
Bảng 3.28: Phân bố CD3, CD4 và CD8 của SJS và TEN theo mô học da.....	84
Bảng 3.29: Liên quan giữa HMMD và hoại tử thượng bì	85
Bảng 3.30: Liên quan giữa HMMD và hoại tử thượng bì toàn bộ	85
Bảng 3.31: Liên quan giữa HMMD và hiện tượng ly gai.....	86
Bảng 3.32: Liên quan giữa HMMD và SCORTEN	86
Bảng 3.33: Liên quan giữa HMMD và tử vong	87
Bảng 4.1: So sánh tỷ lệ dị ứng một số thuốc với tác giả trong, ngoài nước ...	95
Bảng 4.2: So sánh tỷ lệ bệnh nhân SJS và TEN trong một số nghiên cứu	96
Bảng 4.3: So sánh điểm SCORTEN trong một số nghiên cứu	99
Bảng 4.4: So sánh tỷ lệ tử vong của bệnh nhân SJS và TEN	111
Bảng 4.5: Phân tích tình trạng tử vong của các bệnh nhân.....	113

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Phân bố bệnh nhân theo giới tính.....	60
Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng thuốc theo người chỉ định.....	63
Biểu đồ 3.3: Tỷ lệ bệnh nhân SJS và TEN.....	68
Biểu đồ 3.4: Biểu lộ kháng nguyên CD3, CD4 và CD8	80
Biểu đồ 3.5: Mức độ biểu lộ theo số lượng tế bào CD3, CD4 và CD8	81
Biểu đồ 3.6: Mức độ biểu lộ theo sự bắt màu của CD3, CD4 và CD8.....	82
Biểu đồ 3.7: Phân bố biểu lộ CD3, CD4 và CD8 theo mô học da.....	83

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 1.1: Cơ chế diệt tế bào đích của tế bào CD8 [66].....	9
Hình 1.2: Sự hủy hoại của DNA trên bệnh nhân SJS/TEN [61]	12
Hình 1.3: Phân tích da bằng phương pháp ghi nhãn cuối DNA [61].....	12
Hình 1.4: Hình ảnh của CD4 và CD8 ở bệnh nhân EM và SJS/TEN [20]	15
(Biểu lộ mạnh hơn ở SJS-TEN so với EM)	15
Hình 1.5: Hình ảnh của Fas, FasL ở bệnh nhân EM và SJS/TEN [20]	15
(Biểu lộ mạnh hơn ở SJS-TEN so với EM)	15
Hình 1.6: Hình ảnh CD40 và CD40L ở bệnh nhân EM và SJS/TEN [20] (Biểu lộ mạnh hơn ở SJS-TEN so với EM)	16
Hình 1.7: Hình ảnh của CD8, Granzyme B và Perforin ở bệnh nhân SJS/TEN và EM [71] (Biểu lộ mạnh hơn ở SJS-TEN so với EM).....	18
Hình 1.8: Hình ảnh CD8, Cy3, Granzulin và Alexa Fluor 488 ở bệnh nhân SJS-TEN và EM [71] (Biểu lộ mạnh hơn ở SJS-TEN so với EM).	18
Hình 1.9: Tổn thương da, niêm mạc của bệnh nhân Nguyễn Duy T, nam, 26 tuổi có hội chứng SJS do dị ứng thuốc đông y	22
Hình 1.10: Tổn thương da, niêm mạc của bệnh nhân Công Thị B, nữ, 71 tuổi có hội chứng TEN do dị ứng thuốc Amlordipin.....	23
Hình 1.11: Cấu trúc của da bình thường.....	27
Hình 1.12: Mô bệnh học của bệnh nhân Trần Văn C, nam, 39 tuổi có hội chứng TEN do dị ứng Tegretol (mã tiêu bản SF7513)	33
Hình 1.13: Cấu trúc của dấu ấn CD3, CD4 và CD8 [98]	40
Hình 2.1: Sơ đồ nội dung nghiên cứu	43
Hình 2.2: Dụng cụ và kỹ thuật sinh thiết da	48
Hình 2.3: Chụp ảnh HMMD trên kính hiển vi có gắn camera.....	53
Hình 2.4: Hình ảnh biểu lộ CD3 (A), CD4 (B) và CD8 (C) của bệnh nhân Hoàng Văn D, nam, 53 tuổi có hội chứng SJS do dị ứng Allopurinol ...	57

ĐẶT VẤN ĐỀ

Dị ứng do dùng thuốc luôn là vấn đề thời sự của y học thế giới và trong nước. Việc đầu tư và nghiên cứu về dị ứng thuốc là rất cần thiết bởi nhiều nguyên nhân: danh sách các loại thuốc ngày càng dài, tỷ lệ người dùng và dị ứng thuốc ngày càng tăng, bệnh cảnh lâm sàng của dị ứng với thuốc phong phú và đa dạng cùng với sự phát triển của nền kinh tế thị trường [1].

Có nhiều thể dị ứng thuốc với nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau, mức độ bệnh từ nhẹ đến nặng. Trong đó, hoại tử thượng bì nhiễm độc hay hội chứng Lyell (Toxic Epidermal Necrolysis - TEN) và hội chứng Stevens - Johnson (SJS) là những tổn thương da, niêm mạc nặng do dị ứng thuốc. Hai hội chứng này rất hiếm gặp với tỉ lệ 1-2/1.000.000 dân số [2]. Chẩn đoán bệnh hiện nay vẫn chủ yếu dựa vào tổn thương lâm sàng và khai thác tiền sử dùng thuốc [3]. Các nguyên nhân do thuốc hay gặp nhất là thuốc chống co giật, allopurinol, kháng sinh,...[2, 4]. Yếu tố di truyền cũng đóng vai trò khá quan trọng, đặc biệt ở người châu Á. Người ta quan sát thấy có mối liên quan rõ rệt giữa SJS do dị ứng carbamazepine với người mang gen HLA-B*1502 hoặc SJS do dị ứng allopurinol với người mang gen HLA-B*5801 [5-10]. SJS và TEN là hai hội chứng nặng nhất, là đích đến của các tổn thương da có bọng nước do thuốc nếu không được điều trị [9-12]. Bệnh ít gặp ở trẻ sơ sinh và người già do hệ miễn dịch yếu, nhưng gặp ở tất cả các chủng tộc trên thế giới với tỷ lệ mắc ở nam thấp hơn nữ (từ 50-70%) [2, 13-16].

Biểu hiện ngoài da của đa số các thể dị ứng thuốc có bọng nước không điển hình, khó phân biệt với các bệnh da có bọng nước do nguyên nhân khác, các xét nghiệm cũng không đặc hiệu. Trong những trường hợp đó, hình ảnh mô bệnh học và hóa mô miễn dịch (HMMD) sẽ giúp ích cho chẩn đoán rất nhiều, đặc biệt HMMD có thể được coi là tiêu chuẩn để chẩn đoán phân biệt về nguyên nhân cho các tổn thương da dị ứng có bọng nước. HMMD là một

kỹ thuật hiện đại, có nhiều công dụng cho phép quan sát được sự hiện diện của kháng nguyên trên lát cắt mô. Các nhà bệnh học có thể quan sát, đánh giá được cả hai phương diện hình thái học và HMMD trên mô hay tế bào [17-19].

HMMD cho phép chứng minh tính đặc hiệu của các cấu trúc mô và tế bào trên tiêu bản mô học bằng cách dùng các kháng thể đánh dấu đặc hiệu để phát hiện những đặc tính kháng nguyên trên bề mặt tế bào. Trên các tổn thương da có bọng nước do dị ứng thuốc diễn ra quá trình đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào với sự xuất hiện của các tế bào lympho T trưởng thành, trên màng mặt có những dấu ấn CD3, CD4, CD8 hay CD40, CD40 ligand (CD40L), CD68, myeloperoxidase (MPO), Fas, Fas ligand (FasL) cũng như thụ thể lympho T (TCR - T cell receptor) [20-24].

Từ trước tới nay ở Việt Nam đã có nhiều nghiên cứu về hội chứng SJS và TEN trên nhiều khía cạnh khác nhau nhưng chưa có tác giả nào nghiên cứu về đặc điểm các dấu ấn kháng nguyên CD3, CD4 và CD8 trên tiêu bản HMMD da tổn thương của hai hội chứng dị ứng thuốc nặng nhất này, để làm sáng tỏ hơn cơ chế bệnh sinh của dị ứng thuốc, từ đó có phương pháp điều trị phù hợp [2, 4, 25-30].

Vì vậy, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài “**Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, mô bệnh học và hoá mô miễn dịch của hội chứng Stevens - Johnson và Lyell do dị ứng thuốc**” nhằm hai mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân có hội chứng Stevens - Johnson và Lyell do dị ứng thuốc.*
2. *Khảo sát hình thái mô bệnh học và hoá mô miễn dịch (dấu ấn kháng nguyên CD3, CD4 và CD8) da tổn thương của bệnh nhân có hội chứng Stevens - Johnson và Lyell do dị ứng thuốc.*

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. LỊCH SỬ, DỊCH TỄ, CĂN NGUYÊN VÀ CƠ CHẾ BỆNH HỌC

1.1.1. Lịch sử phát hiện

Theo Fritsch và Ruiz - Maldonado, hội chứng hồng ban đa dạng được mô tả từ thời cổ đại. Năm 1814, Bateman là người đầu tiên mô tả nổi bật thương tổn “hình bia bắn” và năm 1862, Bazin là người đầu tiên thừa nhận tổn thương niêm mạc là một triệu chứng của bệnh [3, 16]. Năm 1866, Ferdinand von Hebra lần đầu tiên mô tả đặc điểm của tổn thương hồng ban đa dạng, ông xếp các hình thái tổn thương trên lâm sàng vào một nhóm và đặt tên là “hồng ban đa dạng tiết dịch” (*Erythema exudativum multiforme*) [16]. Từ đó đến nay, các bệnh da có bong nước đã được đi sâu nghiên cứu không chỉ ở da, niêm mạc mà còn ở các cơ quan nội tạng khác [2, 3].

Năm 1922, Stevens và Johnson mô tả một trường hợp nặng của hồng ban đa dạng với tổn thương nặng ở mắt và “các dát xuất huyết trên da màu hơi đỏ tía, có hoại tử ở trung tâm”, ngày nay gọi là hội chứng Stevens-Johnson [3, 16]. Năm 1950, Thomas cho rằng hồng ban đa dạng và SJS là hai thể của cùng một bệnh chỉ khác ở mức độ nặng nhẹ. Từ đó, ông đưa ra thuật ngữ hồng ban đa dạng tổn thương dạng nhỏ (*Erythema multiforme minor*) và hồng ban đa dạng tổn thương dạng lớn (*Erythema multiforme major*) để gọi hai thể bệnh tương ứng nói trên. SJS được coi như đồng nghĩa với hồng ban đa dạng tổn thương dạng lớn có tổn thương niêm mạc [2, 16]. Năm 1956, Alan Lyell đã mô tả 4 trường hợp lâm sàng rất chi tiết gồm các triệu chứng da, niêm mạc và nội tạng rất nặng do dùng thuốc và ông gọi là “hoại tử thượng bì nhiễm độc” (*Toxic Epidermal Necrolysis*), ngày nay còn gọi là hội chứng Lyell [3, 16, 31, 32].

1.1.2. Dịch tễ học

SJS và TEN gặp ở tất cả các quốc gia trên toàn thế giới. Ở châu Âu và Mỹ, tỷ lệ mắc SJS và TEN khoảng 2 - 3 trường hợp/triệu dân/năm. Tại Đức, những năm 1990 - 1992 có khoảng 1,17 - 1,89 trường hợp/triệu dân/năm [33]. Trong một vài nghiên cứu trên thế giới từ 1975 đến 2003 cho thấy tỷ lệ mắc của SJS khoảng 1,1 - 7,1 trường hợp/triệu dân/năm và của TEN là 0,4 - 1,2 trường hợp/triệu dân/năm. Khoảng 80% bệnh nhân SJS/TEN nguyên nhân do dị ứng thuốc, nhiễm trùng chỉ chiếm 10,4% ở bệnh nhân SJS và 3,2% ở bệnh nhân TEN [16]. Các hội chứng này gặp ở phụ nữ nhiều gấp đôi nam giới, chủ yếu ở người lớn nhưng cũng có thể gặp ở trẻ em. Bệnh thường gặp rải rác, nhưng cũng có thể gặp hàng loạt khi một số đông người cùng dùng loại thuốc gây dị ứng. Nếu bệnh nhân lần sau vẫn sử dụng thuốc đã từng gây SJS và TEN thì biểu hiện dị ứng sẽ nặng hơn lần trước [2, 3, 16, 33].

Trong nghiên cứu tình hình dị ứng kháng sinh tại khoa Dị ứng - MDLS, Bệnh viện Bạch Mai (1981 - 1990), Lê Văn Khang thông báo 295 người bệnh dị ứng với 10 nhóm thuốc, SJS và TEN có 20 trường hợp [26]. Cũng tại khoa Dị ứng - MDLS (1991-1995), trong nghiên cứu dị ứng do thuốc, Nguyễn Văn Đoàn cho biết có 511 trường hợp dị ứng với 24 nhóm thuốc, trong đó có tới 57 trường hợp SJS và TEN chiếm tỷ lệ 11,2%, tỷ lệ tử vong chung của SJS/TEN là 5,3%, riêng hội chứng SJS là 4,3% và TEN là 9,1% [1].

Nghiên cứu của Nguyễn Năng An và Nguyễn Văn Đoàn trong 25 năm từ 1981-2005 tại khoa Dị ứng - MDLS, Bệnh viện Bạch Mai trên 2067 người dị ứng thuốc cho thấy tỷ lệ bệnh nhân SJS và TEN là 10,35%, tỷ lệ tử vong chung của hai hội chứng này là 6,07% [34]. Trong một nghiên cứu khác của chúng tôi, từ tháng 01/2012 đến 6/2013 tại trung tâm Dị ứng - MDLS, Bệnh viện Bạch Mai đã tiếp nhận và điều trị nội trú cho 102 bệnh nhân dị ứng thuốc

có hội chứng SJS và TEN, trong đó bệnh nhân SJS chiếm 76,5%, TEN chiếm 23,5%, nam bệnh nhân chiếm 58,8% [35].

1.1.3. Căn nguyên gây bệnh

SJS và TEN là những thể đặc biệt của hồng ban đa dạng, chủ yếu do thuốc. Cả hai hội chứng này đều có dấu hiệu đặc trưng là sự xuất hiện các bọng nước rất nhanh cùng các dát xuất huyết nhiều kích cỡ, thương tổn “hình bia bắn không điển hình” và tổn thương nhiều hơn một vùng niêm mạc (niêm mạc miệng, kết mạc mắt và niêm mạc hậu môn-sinh dục...) [1, 3, 16, 33, 36].

Ở TEN, các dát xuất huyết lan rộng, hoại tử và các bọng nước bong trọt da thành mảng giống như bị bỏng, triệu chứng toàn thân và tổn thương nội tạng thường nặng và có tỷ lệ tử vong đáng kể [2, 36]. Cả hai hội chứng trên có các căn nguyên gây bệnh chính như sau:

- Do thuốc: 80 - 95% nguyên nhân của TEN và hơn 50% của SJS là do thuốc. Tất cả các thuốc đều có thể gây ra hai hội chứng này nhưng thường gặp nhất là: thuốc chống động kinh (carbamazepine), thuốc hạ axit Uric trong máu (allopurinol), thuốc chống viêm non steroid, các kháng sinh, nhóm sulfamid nhất là các sulfamid chậm. Ngoài ra, còn gặp các thuốc chống sốt rét, thuốc kháng herpes, hydantoine, thuốc kháng lao,...[2, 3, 16, 33].
- Do nhiễm khuẩn, nhiễm virus: một số ít trường hợp gặp nhiễm khuẩn với *Mycoplasma pneumoniae*, Histoplasmosis, Adenovirus, nhiễm virus CMV (Cytomegalo virus), HSV (Herpes simplex virus), EBV (Epstein Barr virus), viêm gan A, Mononucleosid,...[3, 37].
- Do tiêm vaccin, huyết thanh;
- Phản ứng thải bỏ mảnh ghép của vật chủ;
- Khoảng 5% trường hợp SJS và TEN không rõ nguyên nhân [1, 2].

1.1.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình sinh bệnh học

Cho đến nay, cơ chế gây bệnh của hội chứng SJS và TEN được xác định là cơ chế hỗn hợp [16, 38, 39]. Tuy nhiên, người ta cũng nhận thấy có một số yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng dị ứng thuốc [1].

1.1.4.1. Yếu tố liên quan đến thuốc

Tính sinh miễn dịch: chỉ có một số thuốc có thể gây miễn dịch ở trạng thái tự nhiên: protein dị loài, huyết thanh khác loài, một số enzym và hormon. Đa số các thuốc là hapten, chỉ gây dị ứng khi kết hợp với một protein chuyên.

Bản chất yếu tố dị nguyên: sự xuất hiện phản ứng dị ứng đòi hỏi phải có nhiều quyết định kháng nguyên trên một phân tử dị nguyên vì cần thiết cho hiện tượng bắc cầu của IgE và sự tạo thành các phức hợp miễn dịch gây bệnh. Một số trường hợp thuốc tự nhiên không đóng vai trò kháng nguyên mà chất chuyển hóa của nó mới là nguyên nhân gây dị ứng thuốc. Điều này giải thích tại sao không thể phát hiện được trạng thái miễn cảm với thuốc khi tiến hành xét nghiệm in vitro, nhưng khi sử dụng lại gây dị ứng [40].

Dị ứng chéo: Một số thuốc có phản ứng chéo do giống nhau về cấu trúc với các thuốc cùng hoặc khác họ. Có khi thuốc gây phản ứng chéo với một dị nguyên khác không phải là thuốc [1, 14, 34, 41].

1.1.4.2. Yếu tố liên quan đến "bệnh thứ nhất" (lý do dùng thuốc)

Người ta gọi lý do dùng thuốc là “bệnh thứ nhất” chủ yếu là nhiễm trùng (vi khuẩn, virus, ký sinh trùng...) đã làm tăng tính phản ứng của cơ thể đặc biệt là các tế bào, từ đó cơ thể con người trở nên nhạy cảm với các yếu tố “lạ” và dễ bị dị ứng thuốc [1, 34, 42, 43].

1.1.4.3. Yếu tố liên quan đến đường vào cơ thể của thuốc

Đường tiêm, truyền và niêm mạc dễ gây dị ứng hơn các đường dùng thuốc khác [1, 34, 44].

1.1.4.4. Yếu tố liên quan đến tuổi

Hai thái cực của đời người (trẻ, già) ít bị dị ứng thuốc, vì trẻ em hệ thống đáp ứng miễn dịch chưa hoàn chỉnh còn người già thì hệ thống này đã suy giảm hoạt động kém hiệu quả [1, 34, 45].

1.1.4.5. Yếu tố liên quan đến cơ địa (vai trò di truyền)

Các nhà khoa học cho rằng ở người di truyền bệnh dị ứng là di truyền đa gen dưới ảnh hưởng của môi trường. Nghĩa là dị ứng thuốc không hẳn chỉ do di truyền mà chủ yếu do ảnh hưởng của môi trường bên ngoài dưới hình thức tác động của thuốc. Yếu tố di truyền kết hợp với phản ứng quá mẫn thuốc là một vấn đề phức tạp đã được thực hiện ở nghiên cứu khác nhau với nhiều dân tộc trên thế giới. Nghiên cứu tại nhiều nước châu Á và châu Âu nhận thấy gen HLA-B được xác định là có liên quan chặt chẽ với các phản ứng nghiêm trọng trên da do dị ứng thuốc [7-10, 46-51].

*** Gen HLA-B*5801**

Có một mối liên quan giữa các cá thể mang gen HLA-B*5801 với những bệnh nhân là người dân tộc Hán ở Hồng Kông bị dị ứng do dùng thuốc hạ axit Uric trong máu allopurinol [46]. Một nghiên cứu khác khẳng định tính nhạy cảm của da trên các cá nhân mang gen HLA-B*5801 với allopurinol trong các bệnh nhân người Thái Lan [10].

*** Gen HLA-B*1502**

Nghiên cứu ở một số nước châu Á nhận thấy, có mối liên quan giữa những cá thể mang gen HLA-B*1502 với carbamazepine ở những người Malaysia đa sắc tộc [47], người Hán ở Trung Quốc [9], người Thái Lan [5], người Đài Loan, Trung Quốc [7]. Trong một nghiên cứu lớn của châu Âu (RegiSCAR), kiểu gen HLA-B đã được thực hiện ở bệnh nhân có phản ứng có hại da nghiêm trọng gây ra bởi carbamazepine và allopurinol. Các bệnh nhân dị ứng thuốc chống co giật carbamazepine gây ra hội chứng SJS/TEN có liên

quan chặt chẽ đến kiểu gen HLA-B*1502. Mặc dù khu vực HLA có thể chứa gen quan trọng đối với hội chứng SJS/TEN, gen HLA-B*1502 không phải là một dấu hiệu phổ biến ở những bệnh nhân này mà còn phụ thuộc vào vấn đề chủng tộc người trên thế giới [49, 52-55].

*** Gen HLA-B*1511 và HLA-A*0206**

Nghiên cứu tại Nhật Bản cho thấy, các bệnh nhân mang kiểu gen HLA-B*1511 là một yếu tố nguy cơ gây ra hội chứng SJS và TEN do dị ứng thuốc chống co giật carbamazepine [56] và có mối liên quan giữa gen HLA-A*0206 với các bệnh nhân có hội chứng SJS và TEN do dị ứng acetaminophen [50].

Từ các nghiên cứu trên, các bác sỹ chuyên khoa cho rằng với những người mang gen HLA-B*5801 không nên dùng allopurinol, người mang gen HLA-B*1502 không nên dùng carbamazepine. Đối với các bệnh nhân này nên lựa chọn một loại thuốc điều trị khác phù hợp và an toàn hơn. Trong trường hợp cần thiết phải sử dụng hai thuốc trên hoặc đã có tiền sử bị dị ứng thuốc nghiêm trọng như SJS, TEN...nên xác định các kiểu gen HLA-B*5801 và HLA-B*1502 trước khi sử dụng thuốc [3, 5, 7, 9, 10, 46, 49, 57, 58].

1.1.5. Cơ chế bệnh học phân tử

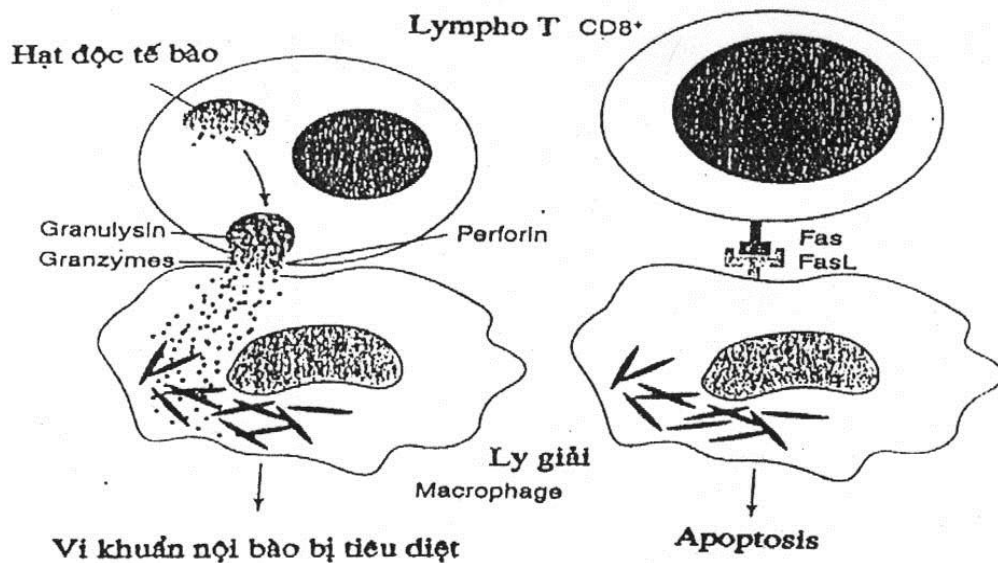
1.1.5.1. Cơ chế bệnh học

Có rất nhiều cách phân loại dị ứng thuốc, tuy nhiên nhiều tác giả vẫn phân ra các phản ứng quá mẫn tức thì và phản ứng quá mẫn muộn. Các phản ứng quá mẫn tức thì xảy ra trong vòng 1 giờ sau lần cuối cùng dùng thuốc và biểu hiện lâm sàng bằng nổi mày đay, phù Quincke, viêm mũi, co thắt phế quản và sốc phản vệ. Các phản ứng quá mẫn muộn xảy ra hơn 1 giờ sau lần dùng thuốc sau cùng. Biểu hiện chủ yếu của dạng phản ứng này là ban dạng dát sần và triệu chứng nổi mày đay, phù mạch xuất hiện muộn,...tổn thương nặng nhất là hội chứng SJS và TEN [1, 32, 38, 42, 59, 60].

Cho đến nay, cơ chế bệnh học của hội chứng SJS và TEN được xác định là cơ chế hỗn hợp với sự tham gia của nhiều yếu tố. Quá trình hủy hoại tế bào thượng bì trên các tổn thương da của bệnh nhân SJS và TEN là kết quả của quá trình chết theo chương trình (apoptosis), đó là phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào với vai trò ưu thế của các tế bào lympho CD8, đại thực bào và yếu tố hoại tử khối u alpha ($TNF-\alpha$), yếu tố Fas, FasL (Apo-1 hay CD95) và các enzyme: granulyzin, granzyme B, perforin, các caspase ở lớp thượng bì. Lympho T gây độc tế bào được cho là thủ phạm gây hủy hoại các tế bào thượng bì [61-65].

Cơ chế diệt tế bào sừng lớp thượng bì của tế bào T gây độc là:

- Diệt trực tiếp bởi yếu tố hoại tử u ($TNF-\alpha$)
- Diệt trực tiếp bởi chất tiết của T gây độc là perforin (chất gây thủng). Perforin có vai trò như C9 của bổ thể, tạo nên lỗ thủng ở màng tế bào đích, khiến bào tương thoát ra, muối và nước đi vào làm vỡ tế bào, đồng thời các enzym tấn công qua màng tế bào gây ly giải tế bào.
- Diệt thông qua việc gắn với Fas - FasL để hoạt hóa quá trình chết theo chương trình, đồng thời khởi động quá trình chết của tế bào [66].



Hình 1.1: Cơ chế diệt tế bào đích của tế bào CD8 [66]

Thông thường các bệnh nhân SJS/TEN khởi phát do dùng thuốc, thường ở những cá nhân dễ mắc bệnh, sẽ phát triển hệ thống đáp ứng miễn dịch chống lại các tế bào sừng và các tế bào biểu mô niêm mạc. Thuốc là nguyên nhân để Fas gắn với FasL gây hủy hoại tế bào sừng, đồng thời làm tăng sự gắn kết các bạch cầu đơn nhân với FasL gây độc cho tế bào sừng. Thuốc tương tác với MHC lớp I gây ra sự tích tụ của các tế bào T gây độc trong các bong nước, tiết ra perforin và granzyme B tác dụng diệt tế bào sừng. Các tế bào lympho CD8 đặc hiệu với thuốc có thể là đích tấn công của các mô hoại tử bằng các chất tiết ra như perforin, granzyme B và các cytokines như TNF- α . Thêm vào đó, sự tương tác giữa Fas và FasL cũng là cơ chế gây chết theo chương trình của các tế bào sừng. FasL được biểu hiện ở cả tế bào lympho T, tế bào sừng và dạng hòa tan được tiết ra chủ yếu từ các tế bào đơn nhân quanh mạch máu. Ngược lại, Fas biểu hiện liên tục ở lớp tế bào đáy và bị kích thích bởi TNF- α và IFN-c (Interferon c). Sự bám của FasL vào tế bào Fas+ khởi động các tín hiệu trong tế bào, gây nên sự hoạt hóa caspases tạo ra sự phân mảnh của nhân, khởi đầu sự chết theo chương trình [20].

1.1.5.2. Quá trình hủy hoại tế bào thượng bì

Tổn thương da cơ bản của bệnh nhân SJS và TEN là tổn thương hoại tử ở lớp thượng bì (hay biểu bì), dẫn đến tế bào chết trong lớp thượng bì, từng mảng thượng bì hoại tử bị bong ra. Quá trình này khác cơ bản với quá trình chết tự nhiên trong bệnh Pemphigus vulgaris, đó là tế bào bị co rút, thu nhỏ lại nhưng không chết, cuối cùng bị vùi lấp ở lớp đáy của thượng bì [67].

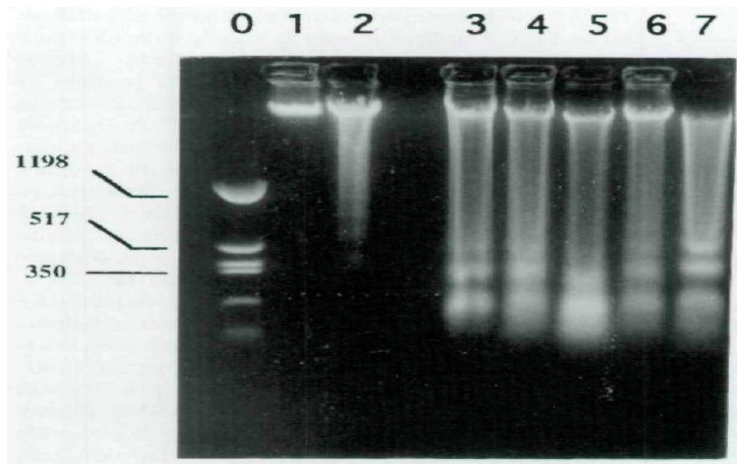
Quá trình hủy hoại tế bào sừng lớp thượng bì ở bệnh nhân SJS và TEN là một quá trình chết tự nhiên. Tế bào chết liên quan đến hai cơ chế khác nhau: chết theo chương trình và hoại tử [68]. Chết tế bào theo chương trình là một trong những thuật ngữ dùng nhiều nhất hiện nay trong sinh hóa và y khoa. Nó được Kerr và cộng sự đưa vào y học hiện đại năm 1972 để mô tả một dạng chết tế bào khác với hoại tử. Một họ protein được biết là những caspases được hoạt hóa một cách đặc thù trong giai đoạn sớm của chết theo chương trình này. Những protein này phá vỡ hoặc tách các cơ chất chủ yếu

theo yêu cầu cần thiết cho sự hoạt động bình thường của tế bào như là các protein của khung tế bào và protein nhân hoặc là các enzyme sửa chữa DNA (Deoxyribo Nucleic Acid). Các caspase này cũng hoạt hoá các enzyme thoái hoá khác như các DNases, là những chất tách DNA trong nhân tế bào. Những thay đổi sinh hoá này gây ra biến đổi về hình thái và gây ra đông đặc chromatin quanh nhân, tạo các mụn nước, bong nước ở màng tế bào và thành lập các thể chết theo chương trình (apoptotic bodies) [61].

Quá trình chết theo chương trình của các tế bào thượng bì ở các bệnh nhân SJS và TEN được khảo sát, đánh giá qua ba phương pháp. Thứ nhất, tế bào sừng tự hủy hoại được nghiên cứu qua kính hiển vi điện tử, bằng cách sử dụng phương pháp nhuộm từng phần với uranyl acetate - lead citrate. Thứ hai, mức độ phân mảnh DNA thành các mảnh oligonucleosomal được xác định bằng phương pháp Smith. Đặc điểm này được đánh giá qua thang phân cắt DNA là dấu hiệu sinh hóa của quá trình chết theo chương trình, do sự tấn công của enzyme nội sinh endonuclease DNA. Thang phân cắt DNA được chụp lại bằng ánh sáng tia cực tím. Thứ ba, các tế bào chết theo chương trình được xác định bởi thiết bị đầu cuối deoxynucleotidyl transferase (TDT) - qua trung gian DNA đánh dấu vị trí kết thúc. Có thể hình dung quá trình tự hủy tại chỗ vào phần mô bằng kỹ thuật ghi nhãn cuối DNA. Phương pháp này dựa trên sự gắn kết của transferase thiết bị đầu cuối để ghi lại cụ thể quá trình tự hủy hoại DNA phá vỡ trong hạt nhân [61].

* Quan sát qua kính hiển vi điện tử ở lớp thượng bì của bệnh nhân SJS và TEN tại lớp Malpighi (lớp tế bào gai) cho thấy thay đổi hình thái đặc trưng của quá trình chết theo chương trình với hiện tượng co rút tế bào, nhiễm sắc thể và ngưng tụ thành các mảng ghép chặt chẽ với màng nhân.

* Sự hủy hoại nhân DNA: kết quả DNA phân mảnh thành các nucleosome được quan sát thấy ở tất cả các bệnh nhân. Ở bệnh nhân thứ 5 (thang số 7 ở hình 1.2) hầu hết các DNA đã bị phân chia và tách thành 2 đoạn bởi mối liên kết giữa nucleosome. Quá trình chết tự nhiên chỉ quan sát thấy trong lớp thượng bì ở da của người [61].



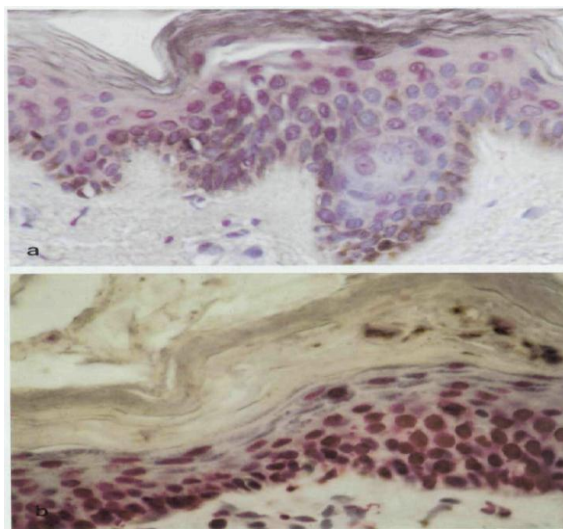
Hình 1.2: Sự hủy hoại của DNA trên bệnh nhân SJS/TEN [61]

Thang số 0: đánh dấu trọng lượng phân tử

Thang số 1 và 2: hình ảnh DNA từ da người bình thường (thang 1 thu được từ sinh thiết da, thang 2 thu được từ chọc hút tế bào lớp thượng bì).

Thang số 3 đến số 7: hình ảnh DNA của các bệnh nhân nghiên cứu.

* Phân tích bằng phương pháp ghi nhãn cuối DNA: trên mẫu da bình thường cho thấy hạt nhân ghi nhãn cuối bằng deoxynucleotidyl transferase chỉ bắt màu trong lớp thượng bì (Hình 1.3a, phía trên). Ngược lại, trên các bệnh nhân SJS/TEN quá trình chết tự nhiên xảy ra trên diện rộng ở trong lớp thượng bì, lớp tế bào đáy và cả lớp Malpighi (Hình 1.3b, phía dưới).



Hình 1.3: Phân tích da bằng phương pháp ghi nhãn cuối DNA [61]

1.1.5.3. Quá trình hủy hoại tế bào da bằng cơ chế gây độc trực tiếp

Quá trình này được thực hiện bởi 2 nhóm tế bào:

- Gây độc tế bào bởi các lympho T gây độc đặc hiệu với kháng nguyên.
- Gây độc tế bào bởi các tế bào không đặc hiệu như các tế bào diệt tự nhiên NK (natural killer) và các đại thực bào [68, 69].

a. Cơ chế gây độc tế bào bởi lympho T gây độc

Đáp ứng miễn dịch bởi các lympho T gây độc có thể chia ra làm hai pha phản ánh các khía cạnh khác nhau của đáp ứng gây độc tế bào. Pha đầu là pha miễn cảm có liên quan đến sự hoạt hoá và tăng sinh một cách mạnh mẽ của các tế bào T hỗ trợ đáp ứng lại các KN do các đại thực bào hoặc các tế bào trình diện KN khác trình diện ra. Ngoài ra còn có sự tăng sinh của một số tế bào T gây độc. Tuy nhiên sự tăng sinh này chỉ là thứ yếu so với sự tăng sinh của các tế bào T hỗ trợ (CD4). Đầu tiên thông tin KN được truyền vào trong tế bào CD4 nhờ CD3 để hoạt hóa CD4. Sau đó CD4 được kích thích bởi Interleukin-1 (IL-1) do đại thực bào tiết ra. Khi được kích thích, CD4 tiết ra IL-2 để tự kích thích mình. Kết quả cuối cùng của quá trình tăng sinh mạnh mẽ này là sự mở rộng các dòng tế bào T hỗ trợ dẫn đến tăng sinh một sản phẩm do các tế bào này tiết ra đó là IL-2. Đáp ứng lại tương tác với phức hợp KN - phân tử MHC lớp I và đáp ứng lại IL-2, các tế bào T gây độc sẽ tăng sinh và biệt hoá thành các lympho T gây độc chức năng thể hiện hoạt tính làm tan tế bào. Pha thứ hai hay pha thực hiện của đáp ứng gây độc tế bào bởi tế bào T, các lympho T gây độc nhận diện các phức hợp KN - phân tử MHC lớp I trên các tế bào đích đặc hiệu, bắt đầu một chuỗi các sự kiện mà kết quả cuối cùng là phá huỷ tế bào đích.

Hàng loạt sự kiện được diễn ra theo trình tự chặt chẽ để dẫn tới phá vỡ các tế bào đích bởi các lympho T gây độc. Khi các tế bào lympho T gây độc đặc hiệu KN được ủ với các tế bào đích tương ứng thì hai loại tế bào này sẽ tương tác với nhau và xảy ra quá trình hình thành sự liên hợp giữa hai tế bào.

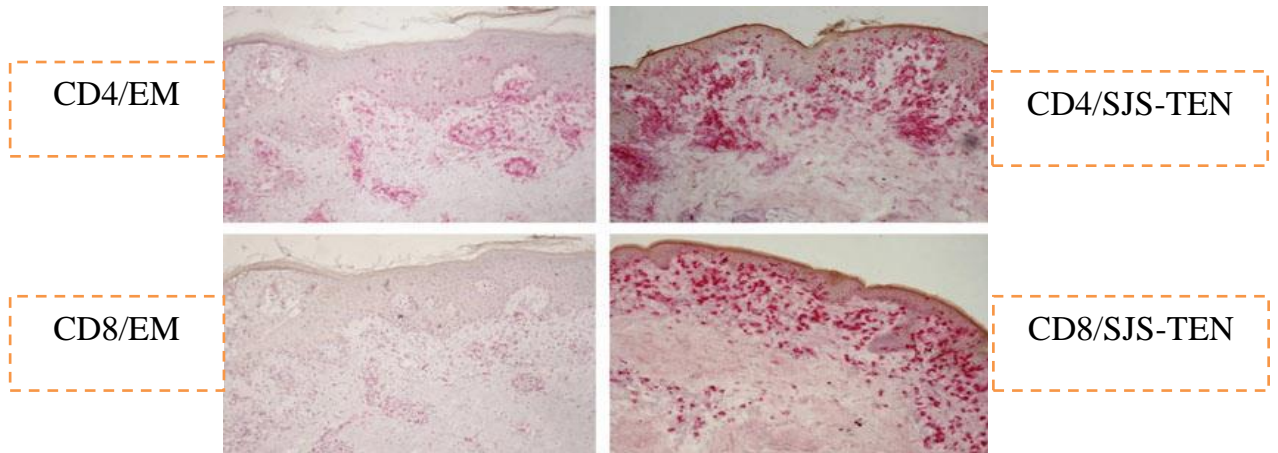
Tiếp đến, tế bào lympho T gây độc sẽ gây tổn thương cho tế bào đích, bước này cần tiêu tốn năng lượng và phụ thuộc vào ion Ca^{++} . Sau đó lympho T gây độc tách ra khỏi tế bào đích và tiếp tục gắn vào các tế bào đích khác. Sau một khoảng thời gian, dao động từ 15 phút đến 3 giờ kể từ khi tế bào lympho T gây độc tách ra thì tế bào đích bị tan đi. Mỗi bước của quá trình này đều đã được nghiên cứu chi tiết hơn với các dòng tế bào lympho T gây độc [68, 69].

Sự hình thành của liên hợp tế bào đích-tế bào lympho T gây độc có liên quan đến sự nhận diện phức hợp KN - phân tử MHC chủ yếu bởi các thụ thể dành cho KN của các tế bào lympho T gây độc (thụ thể của CD3) cùng với CD8. Sau khi nhận diện một cách đặc hiệu kháng nguyên sẽ dẫn đến quá trình kết dính giữa tế bào lympho T gây độc và tế bào đích. Thụ thể dành cho intergrin LFA-1 (Lymphocyte Function Antigen: kháng nguyên chức năng của lympho bào) trên màng tế bào lympho T gây độc gắn vào các phân tử kết dính liên tế bào (ICAM - Intercellular Adhesion Molecule) có trên màng của tế bào đích. Quá trình kết dính này cần phải có sự hoạt hoá trước đó của lympho T gây độc nhờ tương tác của phức hợp CD3 - thụ thể của tế bào T với KN - phân tử MHC chủ yếu trên tế bào đích [68, 69].

Nghiên cứu Caproni và cộng sự năm 2005 tại Italia thực hiện trên mẫu sinh thiết da của 8 bệnh nhân EM và 6 bệnh nhân SJS/TEN, bằng phương pháp phosphatase kiềm. KT được sử dụng gồm CD1a, CD4, CD8, CD40, CD40L (CD40 ligand), CD68, Fas, FasL và MPO (myeloperoxidase). Thâm nhiễm tế bào ở EM và SJS/TEN chủ yếu là lympho T, đại thực bào CD68 và BCDNTT. Fas và FasL biểu hiện rất mạnh trong SJS/TEN, nhưng yếu ở EM. CD40 biểu hiện mạnh trong các mô nghiên cứu nhưng tần suất gặp nhiều trong SJS/TEN và ít gặp trong EM. Tế bào CD1a biểu hiện vừa phải ở lớp trung bì và các vị trí quanh mạch trên niêm mạc da của SJS/TEN, phân bố tương tự như người khỏe mạnh [20].

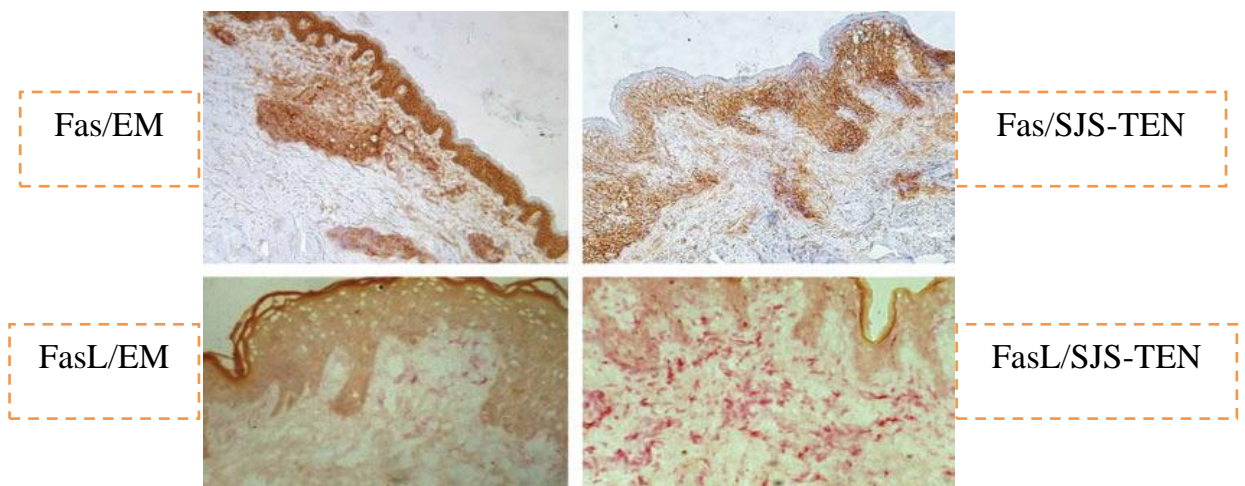
Tế bào BCDNTT được phát hiện ở tất cả các mẫu bệnh phẩm, phần lớn

là ở quanh mạch. Tế bào lympho, đại thực bào, BCĐNTT chỉ phát hiện số lượng nhỏ ở người khỏe mạnh, khác biệt có ý nghĩa thống kê với bệnh nhân SJS/TEN ($p < 0,001$). Trong tổn thương SJS/TEN có sự thâm nhiễm mạnh các tế bào CD4, CD8 và CD4 nhiều hơn CD8. Tế bào CD4 tập trung nhiều ở lớp thượng bì, quanh mạch và hạ bì, còn tế bào CD8 tập trung ở lớp thượng bì và trung bì. Tuy nhiên, tế bào CD8 đóng vai trò chính trong khởi phát quá trình viêm miễn dịch [20].



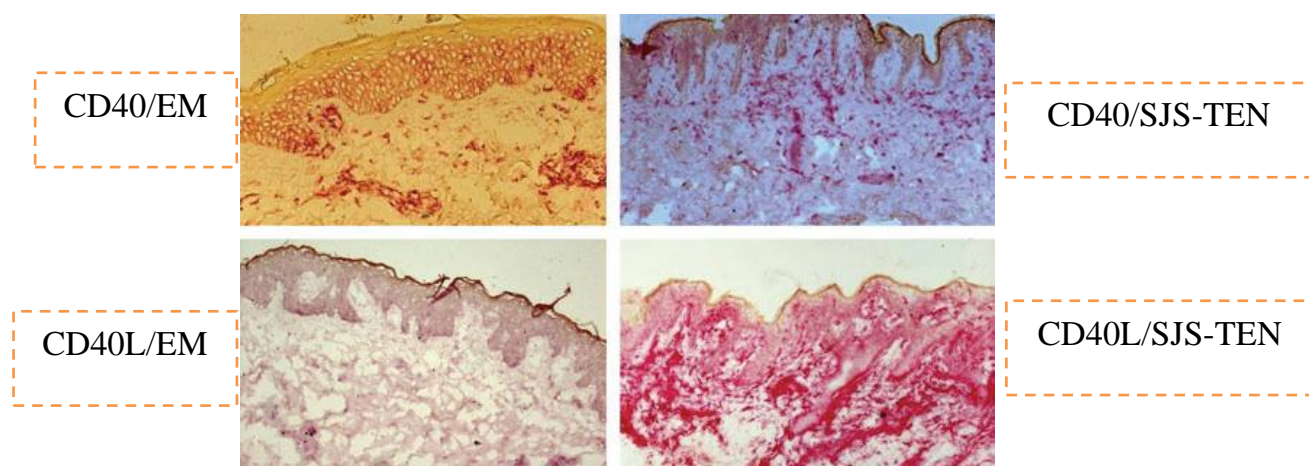
Hình 1.4: Hình ảnh của CD4 và CD8 ở bệnh nhân EM và SJS/TEN [20]

(Biểu lộ mạnh hơn ở SJS-TEN so với EM)



Hình 1.5: Hình ảnh của Fas, FasL ở bệnh nhân EM và SJS/TEN [20]

(Biểu lộ mạnh hơn ở SJS-TEN so với EM)



Hình 1.6: Hình ảnh CD40 và CD40L ở bệnh nhân EM và SJS/TEN [20]

(Biểu lộ mạnh hơn ở SJS-TEN so với EM)

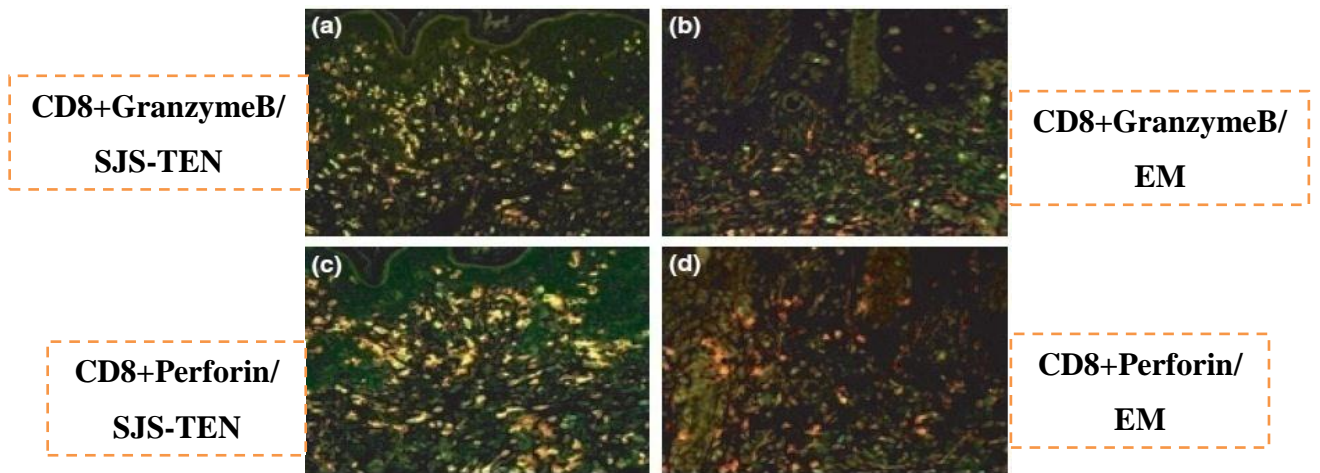
b. Vai trò của các enzyme

Bằng các nghiên cứu thực nghiệm, các nhà khoa học cho rằng có một số enzyme có các tín hiệu cụ thể kích thích phản ứng miễn dịch gây ra quá trình chết tự nhiên các tế bào thượng bì trong SJS/TEN như: granulysin, granzyme B, perforin và các caspase. Trong đó, granulysin là enzyme đóng vai trò quan trọng nhất được thể hiện là như một nhạc trưởng trong việc gây hủy hoại tế bào thượng bì. Nồng độ granulysin huyết thanh ở hầu hết các bệnh nhân SJS/TEN tăng lên ở giai đoạn từ 2 - 4 ngày trước khi có các tổn thương da và niêm mạc. Do vậy, kiểm soát nồng độ granulysin huyết thanh cho phép chẩn đoán sớm SJS/TEN. Tuy nhiên, vai trò các phân tử gây độc tế bào các tổn thương da trong giai đoạn đầu của SJS/TEN thông thường không được phân tích đầy đủ. Khi cơ thể có phản ứng với một thuốc được coi là tác nhân gây dị ứng, xuất hiện sự mất cân bằng của hệ thống miễn dịch, có sự kích hoạt quá mức các tế bào lympho T [68, 70].

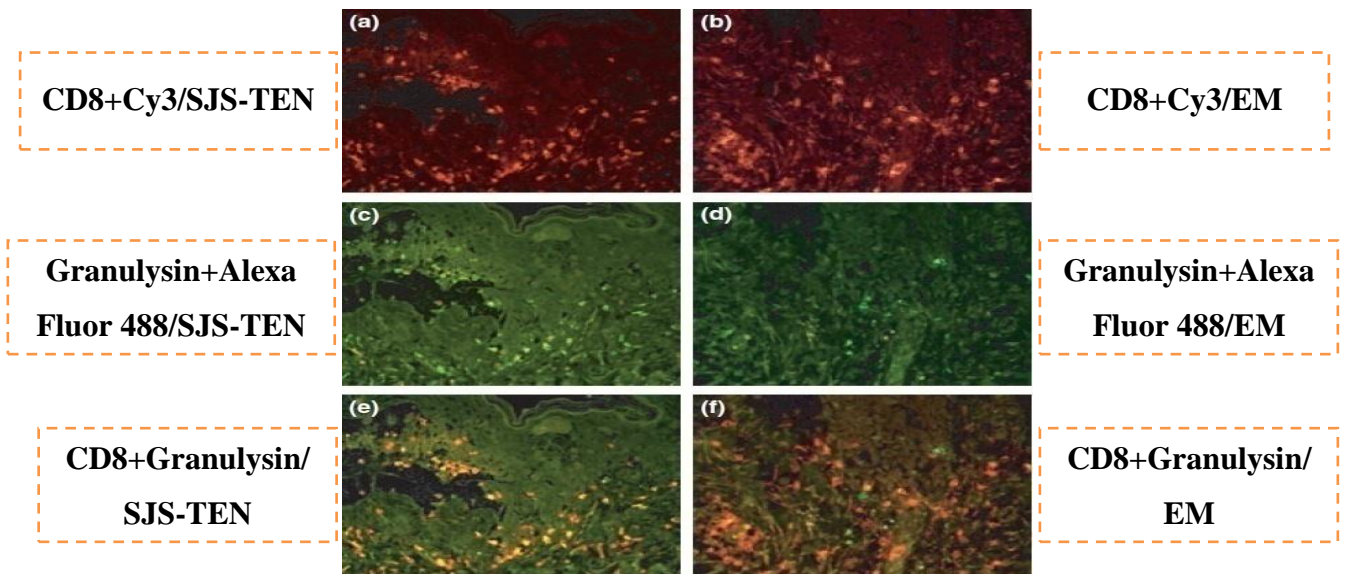
Đánh giá về khả năng gây độc tế bào, có thể thấy FasL là mạnh hơn granulysin, granzyme B hoặc perforin. Tuy nhiên, xét về mức độ hiện diện trong mô, thì granulysin ở mức cao hơn cả granzyme B, perforin và FasL. Hơn nữa, khi làm suy giảm nồng độ granulysin ở các bệnh nhân SJS/TEN sẽ

làm giảm khả năng gây độc lớn hơn nhiều so với làm suy giảm FasL, granzyme B hoặc perforin; cho thấy vai trò quan trọng của granulysin trong việc gây ra cái chết hàng loạt tế bào thượng bì trong SJS/TEN. Các protein gây độc tế bào khác có tác dụng tăng cường granulysin giết chết tế bào (tác dụng hiệp đồng gây độc tế bào). Nồng độ granulysin trong máu tỷ lệ thuận với mức độ nghiêm trọng trên lâm sàng của bệnh. Điều này cho thấy granulysin có thể được sử dụng để theo dõi tiến triển của bệnh. Granulysin là một enzyme quan trọng bởi vì nó chỉ tăng ở các bệnh nhân SJS/TEN và không có trong các bệnh da có bọng nước khác như pemphigoid, cho thấy đo nồng độ granulysin có thể hữu ích trong chẩn đoán phân biệt các bệnh da có bọng nước. Tóm lại, granulysin, không phải là FasL, granzyme B hoặc perforin là một phân tử quan trọng chịu trách nhiệm về quá trình chết tự nhiên của các tế bào sừng ở phần lớn các bệnh nhân SJS/TEN [70].

Nghiên cứu của Shinsaku và cộng sự (2012) tại Nhật Bản trên mẫu sinh thiết da của 10 bệnh nhân SJS, 4 bệnh nhân TEN và 16 bệnh nhân EM trong 9 năm. Thời gian từ lúc bắt đầu phát ban đến thời điểm sinh thiết da của bệnh nhân SJS/TEN và EM tương ứng là $4,14 \pm 3,48$ và $4,88 \pm 2,87$ ngày. Thời kỳ này là phù hợp với khoảng thời gian khi nồng độ granulysin trong hầu hết các bệnh nhân SJS/TEN tăng lên. Kết quả cho thấy, granulysin hoặc perforin được tìm thấy trong cả SJS/TEN và EM. Mật độ của granulysin và perforin trong SJS/TEN cao hơn so với EM có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Nghiên cứu này đã chứng minh nồng độ granulysin cao hơn đáng kể perforin và biểu hiện trên tế bào CD8 trong SJS/TEN và mật độ lớn hơn đáng kể các tế bào CD4 hoặc tế bào Foxp3 trong EM [71].



Hình 1.7: Hình ảnh của CD8, Granzyme B và Perforin ở bệnh nhân SJS/TEN và EM [71] (Biểu lộ mạnh hơn ở SJS - TEN so với EM).



Hình 1.8: Hình ảnh CD8, Cy3, Granulysin và Alexa Fluor 488 ở bệnh nhân SJS - TEN và EM [71] (Biểu lộ mạnh hơn ở SJS - TEN so với EM).

c. Vai trò của các đại thực bào

Phần lớn các nghiên cứu tập trung vào vai trò của các tế bào T, nhưng gần đây, có bằng chứng cho thấy trong bệnh sinh của SJS/TEN, các tế bào T, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và tế bào sừng đóng vai trò quan trọng khác nhau trực tiếp hoặc sự trung gian của các cytokine [68].

Nghiên cứu của Tohyama và cộng sự (2012) tại Nhật Bản trên 11 mẫu tổn thương da của bệnh nhân SJS/TEN nhận thấy có nhiều bạch cầu đơn nhân CD14 nằm dọc suốt lớp thượng bì của bệnh nhân SJS/TEN. Số lượng bạch cầu đơn nhân CD16 xâm nhập vào lớp thượng bì tăng lên đáng kể, tùy mức độ tổn hại thượng bì. Các tế bào cũng được thể hiện bởi CD16, CD11c và HLA-DR. CD14 và CD16 đã được xác định trong các tổn thương rất sớm khi chưa có tổn thương thượng bì, điều này cho thấy sự xâm nhập của chúng là một nguyên nhân, chứ không phải là kết quả của tổn thương. Các tế bào CD80, CD86 và CD137 tạo thuận lợi cho sự phát triển và khả năng gây độc của các tế bào CD8. Tác giả cho rằng các tế bào đơn nhân CD14, CD16 đóng vai trò quan trọng trong các tổn thương thượng bì liên quan đến SJS/TEN, hầu hết bằng cách tăng cường khả năng gây độc của các tế bào CD8 [21].

d. Vai trò của các cytokin

Cytokin là các protein hay glycoprotein không phải kháng thể được sản xuất, phóng thích bởi các tế bào bạch cầu viêm và một số tế bào khác không phải bạch cầu. Các protein này hoạt động trong vai trò là các chất trung gian điều hòa giữa các tế bào trong cơ thể, có các họ cytokin chính sau [72]:

- Họ các chemokin: là các cytokin có trọng lượng phân tử thấp và có chung đặc tính hóa ứng động (huy động các monocyte, bạch cầu trung tính và các tế bào thực hiện miễn dịch khác đến ổ nhiễm trùng), được sản xuất trong những giai đoạn sớm nhất của nhiễm trùng. Interleukin-8 (IL-8) là chemokin đầu tiên là đại diện tiêu biểu của họ này.
- Họ yếu tố hoại tử khối u (TNF - tumor necrosis factor): là các protein có nguồn gốc từ bề mặt màng tế bào, tác dụng hoạt hóa tế bào nội mô mạch máu rất mạnh và tăng tính thấm thành mạch. TNF đóng vai trò đặc biệt quan trọng trong phản ứng viêm và chết tế bào theo chương trình. Fas-ligand, một thành viên điển hình của họ TNF, là một cytokin

bề mặt màng tế bào, chủ yếu trên tế bào T độc tế bào. Thụ thể của cytokin này là yếu tố Fas.

- Họ các Interferon: là những protein kháng virus được các tế bào sản xuất khi có thể nhiễm một loại virus gây bệnh nào đó, gồm Interferon- α và Interferon- β [72].

Nghiên cứu của Caproni và cộng sự (2006) trên mẫu sinh thiết da của 6 bệnh nhân SJS/TEN, nhận thấy biểu hiện của tất cả các cytokin (TNF- α , IFN-c, IL-2, IL-5, IL-13, CCR3, CXCR3, CXCR4) và receptor chemokin (trừ CXCR3) ở các tổn thương của SJS/TEN cao hơn so với của EM. Tác giả cho rằng TNF- α biểu hiện rất mạnh trong các tổn thương SJS/TEN và có liên quan tới đặc điểm của hoại tử thượng bì. IFN-c có thể đóng vai trò quan trọng trong cả hai tổn thương EM và SJS/TEM. IL-2, IL-5 và IL-3 đóng vai trò trong các tổn thương viêm miễn dịch ở da. Các receptor chemokin liên quan chặt chẽ tới các tế bào tham gia vào quá trình viêm trong tổn thương da [73].

Nghiên cứu của Quaglino, Caproni và cộng sự (2007) cho thấy nồng độ IL-13 trong huyết thanh tăng lên ở những bệnh nhân SJS/TEN nhưng không xảy ra ở bệnh nhân EM. IL-13 là một cytokine điều hòa miễn dịch được tiết ra bởi các tế bào CD4, tế bào mast, bạch cầu ưa kiềm và bạch cầu ái toan, với thụ thể và tín hiệu tương tự như IL-4. Các IL-13 đóng vai trò chi phối tế bào T helper (Th2) qua đáp ứng miễn dịch, thông qua cảm ứng của sự tăng sinh và khác biệt của tế bào B, IgE lớp chuyển đổi, biểu hiện của những phân tử kết dính trên những tế bào nội mô và ức chế sản xuất cytokin viêm. Các biểu hiện quá mức của IL-13 trong huyết thanh và da, có mối quan hệ chặt chẽ với yếu tố FasL, hỗ trợ rất đặc lực cho các cytokin này trong cơ chế tổn thương thượng bì da của SJS/TEN nhưng không xảy ra trong EM [74].

1.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, BIẾN CHỨNG VÀ TIÊN LƯỢNG BỆNH

1.2.1. Đặc điểm lâm sàng

1.2.1.1. Hội chứng Stevens - Johnson

Đặc điểm lâm sàng của hội chứng SJS được tóm tắt như sau [2, 16, 75]:

- Tiền triệu: trước khi có các biểu hiện trên da, bệnh nhân thường có biểu hiện viêm đường hô hấp trên; cảm giác đau và nóng bỏng mắt, môi và niêm mạc miệng; 1 đến 14 ngày sau, các bọt nước mới xuất hiện.
- Thương tổn da: biểu hiện hồng ban đa dạng với nhiều mụn nước, bọt nước, da có thể loét trợt, có hoặc không có thương tổn “hình bia bắn” điển hình. Bọt nước xuất hiện trên da và niêm mạc các hốc tự nhiên.
- Tổn thương niêm mạc xuất hiện cùng lúc hoặc trước thương tổn da: niêm mạc môi bị phủ một lớp vảy tiết dày màu đỏ sẫm (gồm các tế bào thượng bì hoại tử và fibrin) do các bọt nước vỡ, loét, chảy máu là hình ảnh đặc trưng, gặp ở hầu hết các bệnh nhân SJS; ngoài ra, kết mạc mắt, niêm mạc hậu môn - sinh dục cũng hay bị viêm loét. 40% bệnh nhân SJS tổn thương cả 3 vùng niêm mạc nói trên [76].
- Dấu hiệu toàn thân rất nặng với sốt, cơ thể suy nhược và đau khớp; tổn thương phổi dạng bệnh phổi do virus [77].
- Ở thể nặng, SJS giống với TEN đến nỗi khó có thể phân định ranh giới giữa hai hội chứng này. Gọi là SJS khi các thương tổn loét trợt da dưới 10% diện tích bề mặt da, ở TEN là trên 30% [2, 14, 75, 78].



Hình 1.9: Tồn thương da, niêm mạc của bệnh nhân có hội chứng SJS do dị ứng thuốc lamotrigine [79]

1.2.1.2. Hội chứng Lyell

Là một trong những thể dị ứng thuốc nặng nhất. Bệnh thường xuất hiện ở người đang khoẻ mạnh bình thường, sau khi sử dụng các thuốc 1 đến 2 tuần, có trường hợp tới 45 ngày. Phần lớn các trường hợp TEN đều gặp ở người dùng trên một loại thuốc, có người dùng tới 4 - 5 loại [2, 35, 75, 78, 80-82].

Tiền triệu: người mệt mỏi, viêm đường hô hấp trên, đau đầu, đau họng, sốt, sau đó tổn thương nhiều hốc tự nhiên rồi xuất hiện thương tổn da từ 1 đến 4 ngày sau [2, 35, 58, 78].

Thương tổn da:

- Dát đỏ hình tròn hoặc bầu dục giống ban sởi, ban tinh hồng nhiệt hoặc hồng ban lan toả. Hồng ban đa dạng.
- Bọng nước bùng nhùng giống như bỏng lửa.

Các thương tổn nói trên nhanh chóng lan rộng khắp người với lớp thượng bì bị trợt, bị xé rách giống như bị bỏng độ 2, để lộ bên dưới màu da đỏ tươi, đỏ sẫm rỉ dịch hoặc chảy máu, những đám da, những đường mềm bùng nhùng thấm dịch ẩm ướt. Độ rộng của những vùng da bị trợt là một yếu tố tiên lượng rất quan trọng. Trên da bệnh nhân vẫn có thể còn những đám da lành [2, 78, 83, 84].



Hình 1.10: Tổn thương da, niêm mạc của bệnh nhân có hội chứng TEN do dị ứng thuốc penicillin V [37]

- Thương tổn niêm mạc: bệnh nhân TEN bị viêm loét hầu hết niêm mạc các hốc tự nhiên [2, 35, 58, 78]:
 - ✓ Mắt: Viêm giác mạc, viêm kết mạc mủ, loét giác mạc, sung, phù mắt, khó mở mắt, sợ ánh sáng.
 - ✓ Viêm, trợt niêm mạc miệng, loét họng hầu.
 - ✓ Trợt loét niêm mạc thực quản, dạ dày, tá tràng, ruột.
 - ✓ Viêm loét âm đạo, âm hộ.

Dấu hiệu toàn thân:

- Sốt 39 - 40⁰C, người mệt mỏi, hôn mê hoặc bán hôn mê.
- Bệnh nhân có cảm giác đau rát trên da.

Tổn thương nội tạng: góp phần làm nặng thêm toàn trạng bệnh nhân.

Hay gặp các tổn thương sau:

- Xuất huyết tiêu hoá do trợt loét niêm mạc dạ dày, tá tràng, ruột.
- Viêm phổi, viêm phế quản, phù phổi (30% có biến chứng phổi).
- Viêm cầu thận, hoại tử cầu thận (albumin niệu, đái máu, tăng creatinin).
- Viêm gan (tăng transaminase, hoại tử tế bào gan), viêm tụy.

- Cơ quan tạo máu: số lượng bạch cầu giảm, nhất là BCDNTT và cả lympho bào, số lượng tiểu cầu giảm cả ở ngoại vi và trung tâm.
- Rối loạn nước điện giải: mất nước do rối loạn lọc nước tiểu, thoát dịch qua thương tổn da, do không ăn uống được, rối loạn chuyển hoá muối nước [2, 75, 78].

1.2.2. Các thể lâm sàng

Các triệu chứng da, niêm mạc và toàn thân có thể phối hợp với nhau tạo nên các thể lâm sàng đa dạng. Dựa trên tổng diện tích da bị trợt, loét của bệnh nhân, năm 1993, Sylvie Bastuji-Garin chia thành 3 thể lâm sàng như sau [85]:

* Hội chứng Stevens - Johnson (Stevens - Johnson syndrome):

Dấu hiệu lâm sàng đặc trưng của SJS là sự phát ban đa hình thái trên da: các thương tổn “hình bia bắn không điển hình”, ban đỏ bờ không rõ, các dát xuất huyết, có rất nhiều bong nước và loét trợt da. Tuy nhiên, sự loét trợt da cũng không vượt quá 10% diện tích bề mặt cơ thể. Ngoài ra, SJS tổn thương từ 2 vùng niêm mạc trở lên [2, 33].

* Hội chứng chuyển tiếp giữa hội chứng Stevens - Johnson và hội chứng Lyell (SJS/TEN - overlap syndrome)

Bệnh nhân có thương tổn da là các dát xuất huyết rộng hoặc các thương tổn “hình bia bắn phẳng” và diện tích da bị trợt loét từ 10 - 30% diện tích cơ thể được coi là hội chứng chuyển tiếp giữa SJS và TEN [3, 86].

* Hội chứng Lyell (TEN)

Biểu hiện toàn trạng nguy kịch với sốt cao, tổn thương tất cả niêm mạc các hốc tự nhiên, thương tổn da là các dát xuất huyết hoại tử rộng, bên trên là lớp thượng bì bị trợt thành những mảng rộng. Diện tích da bị trợt loét hơn 30% diện tích da của cơ thể [2, 3, 33, 85, 87, 88].

1.2.3. Biến chứng

1.2.3.1. Biến chứng cấp tính

- Mất nước và suy dinh dưỡng cấp tính
- Nhiễm trùng da, niêm mạc, viêm phổi, nhiễm trùng huyết.
- Sốc và suy nhược nhiều cơ quan bao gồm cả suy thận
- Huyết khối và phổ biến rối loạn đông máu nội mạch
- Nặng có thể gây tử vong [3, 33, 87].

1.2.3.2. Các biến chứng mạn tính

- Thay đổi sắc tố, tăng và giảm sắc tố
- Sẹo da, đặc biệt là tại các vùng tỳ đè hoặc nhiễm trùng
- Sẹo đường tiêu hoá, khí quản, cơ quan sinh dục: hẹp bao quy đầu, chít hẹp âm đạo. Mất móng tay với sẹo vĩnh viễn và không mọc lại.
- Co cứng khớp.
- Tổn thương mắt nghiêm trọng, có thể dẫn đến mù lòa. Đây là vấn đề quan trọng nhất trong những biến chứng lâu dài, bao gồm:
 - ✓ Mất khô và /hoặc chảy nước, bỏng rát khi tiếp xúc với ánh sáng;
 - ✓ Viêm kết mạc: đỏ, đóng vảy, hoặc loét kết mạc;
 - ✓ Loét giác mạc, mờ và sẹo;
 - ✓ Dính kết giác mạc. Lông quặm quay ra hoặc quay vào mí mắt;
 - ✓ Ngược lông mi, dính móng mắt vào giác mạc [3, 33, 87, 89, 90].

1.2.4. Tiến triển và tiên lượng

Trước 1960, tỷ lệ tử vong của bệnh rất cao: 80 - 100%. Hiện nay, tỷ lệ tử vong chung của SJS và TEN đã giảm nhiều chỉ còn khoảng 6%, SJS khoảng 5% và 10% đối với TEN [1, 34]. Nguyên nhân tử vong chủ yếu do nhiễm khuẩn huyết, viêm đường hô hấp, suy thận, sốc do đau, rối loạn nước điện giải, không dung nạp glucide và dinh dưỡng kém [3, 16, 33, 87, 89, 91].

Hiện nay, để đánh giá mức độ nặng của các bệnh nhân có hội chứng SJS và TEN trên lâm sàng người ta sử dụng chỉ số SCORTEN (Severity scores for

TEN) của hai tác giả Hanley và Mc Neil được áp dụng từ năm 1982, dựa trên 7 yếu tố nguy cơ của bệnh nhân [3, 89, 92-94].

Bảng 1.1: Bảng điểm SCORTEN

STT	Yếu tố nguy cơ	Điểm 0	Điểm 1
1	Tuổi	< 40 tuổi	≥ 40 tuổi
2	Mức bệnh ác tính	Không	Có
3	Tần số tim	< 120 lần/phút	≥ 120 lần/phút
4	Diện tích da bị loét trợt	< 10 %	≥ 10 %
5	Ure máu	≤ 10 mmol/l	> 10 mmol/l
6	Đường máu	≤ 14 mmol/l	> 14 mmol/l
7	Bicarbonate máu	≥ 20 mmol/l	< 20 mmol/l
Tổng điểm SCORTEN			7 điểm

Bệnh nhân có điểm SCORTEN càng cao thì mức độ bệnh càng nặng, tỷ lệ tử vong của bệnh nhân SJS và TEN được đánh giá như sau:

Bảng 1.2: Nguy cơ tử vong của bệnh nhân SJS và TEN theo SCORTEN

Điểm SCORTEN	Tỷ lệ tử vong
0 - 1	3,2 %
2	12,1 %
3	35,3 %
4	58,3 %
≥ 5	> 90 %

Ngoài ra, người ta còn tính được xác suất gây tử vong P_d của các bệnh nhân SJS và TEN theo công thức tính xác suất Hosmer-Lemeshow [92, 93]:

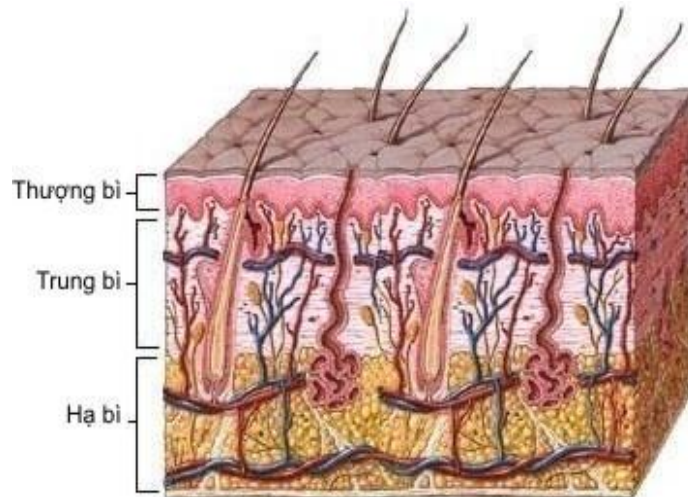
$$P (\text{Probability of death}) = e^{(-4.448 + 1.237 * \text{SCORTEN})} / (1 + e^{(-4.448 + 1.237 * \text{SCORTEN})}) \quad (1.1)$$

Trong đó hằng số e là cơ số của logarit tự nhiên, có giá trị là 2,71828.

1.3. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC

1.3.1. Cấu trúc vi thể của da

Da là một màng mô dai, mềm dẻo che phủ toàn bộ cơ thể, là một cơ quan lớn nhất của cơ thể cân nặng khoảng 10 - 15 kg, chiếm khoảng 16% trọng lượng cơ thể, có diện tích khoảng 1,8 - 2m². Khoảng 75% thể tích da được cấu tạo từ collagen hay còn gọi là chất kết dính, giúp cho da có thể co giãn, đàn hồi. Cấu trúc vi thể của da từ trên xuống dưới bao gồm các lớp sau [95]:



Hình 1.11: Cấu trúc của da bình thường

1.3.1.1. Thượng bì (hay biểu bì)

Là lớp ngoài cùng của da, dày khoảng 0,8 - 1,4mm (trung bình 0,1mm), bao gồm chủ yếu là các tế bào sừng (keratin). Thượng bì có 5 lớp, mỗi lớp đại diện cho mỗi giai đoạn quá trình trưởng thành của tế bào sừng [95, 96]:

Lớp tế bào đáy: là lớp sâu nhất thượng bì, chủ yếu các tế bào keratin hoặc đang phân chia hoặc không, tế bào hình trụ, nhân hình ovan nằm ở giữa, nguyên sinh chất bắt màu ái kiềm, giữa các tế bào liên kết với nhau bằng cầu nối nguyên sinh chất. Nằm xen kẽ với các tế bào đáy có các tế bào sắc tố (5-10%) và tế bào Merkel (ít gặp), liên kết chặt chẽ với nhau bởi những tận cùng của các sợi thần kinh da và có vai trò nhận biết cảm giác. Dưới các tế bào đáy là màng đáy là một tổ chức liên kết rất mỏng, chỗ lồi, chỗ lõm, là màng liên kết chặt chẽ giữa thượng bì và trung bì. Nếu nhuộm bằng phương pháp thông

thường thì không thể thấy màng đáy nhưng nhuộm Periodic acid - Schiff (PAS) có thể thấy do màng đáy có cấu trúc bởi các sợi collagen [2, 95, 96].

Lớp tế bào gai: còn gọi là lớp Malpighi, nằm phía trên lớp tế bào đáy, là lớp dày nhất của thượng bì: chỗ dày nhất (ở lòng bàn tay, bàn chân) có 20 - 30 hàng tế bào, chỗ mỏng nhất (mi mắt) có 3 - 4 hàng tế bào, trung bình 5 - 10 hàng tế bào. Các tế bào đáy di chuyển lên phía trên tạo thành các tế bào có hình đa giác, chúng liên kết với nhau bằng cầu nối nguyên sinh chất; càng lên trên tế bào càng dẹt lại, nguyên sinh chất có màu sáng, xung quanh có vỏ bọc. Tế bào Langerhan được tìm thấy chủ yếu ở lớp này, đây là những tế bào có tua (hay giả túc), có chức năng miễn dịch [2, 95, 96].

Lớp hạt: nằm ở phía trên lớp gai, gồm từ 1 đến 3 hàng hoặc 10 hàng tế bào tùy vị trí (dày ở chỗ tỳ đè, mỏng ở nếp gấp): tế bào dẹt, nhân dẹt hằn xuống do mất men thủy phân trong tế bào đã phá hủy nhân và các bào quan bên trong, các chất nhiễm sắc vón lại, nhân trở nên sáng và có nhiều hạt. Trong nguyên sinh chất có các hạt keratohyalin hình ngôi sao. Hạt keratohyalin có chứa profilaggrin, chất này khi vỡ ra tạo thành filaggrin - là chất nền trong tế bào sừng, là chất chính tạo tế bào sừng ở phía trên [2, 96].

Lớp tế bào sừng: Nằm trên lớp hạt, là lớp ngoài cùng của da, là kết quả cuối cùng của quá trình trưởng thành của các tế bào keratin. Đó là những tế bào dẹt không nhân và các bào quan bên trong, từng lớp, từng lá - gọi là lá sừng. Cấu trúc tế bào sừng gồm những sợi keratin và các chất gian sợi là filaggrin, màng bào tương dày. Càng về phía trên thì tế bào càng mất dần cấu trúc sợi. Các cầu nối nguyên sinh chất vẫn còn nhưng bị thoái hóa và sẽ dần biến mất trước khi bong ra. Có khoảng 14 - 16 lớp tế bào sừng và mỗi lớp dày khoảng 1 μ m [2, 95, 96].

Lớp tế bào sáng: nằm dưới lớp sừng, thường chỉ thấy lớp này ở những nơi dày sừng như lòng bàn tay, bàn chân [2, 95, 96].

1.3.1.2. Trung bì

Nằm dưới thượng bì, là một tổ chức liên kết cơ bản vững chắc, có chiều dày khác nhau: bờ mi 0,6mm, lòng bàn tay, bàn chân hơn 3mm, gồm trung bì nông (nhú bì) và lớp trung bì chính thức (trung bì sâu):

Trung bì nông: là lớp nuôi dưỡng rất mỏng (1/10mm), trên bề mặt có những gai nhô lên gọi là nhú bì và ăn sâu vào thượng bì, gai do tổ chức liên kết non tạo nên và ở đó có rất nhiều mao mạch.

Lớp trung bì chính thức (trung bì sâu): gồm nhiều bó tổ chức liên kết chằng chịt với nhau, trong đó có các thành phần sau:

- Sợi hồ (collagen fiber): là chất liệu chính tạo nên sự dẻo dai của da và làm da bền vững với các sang chấn. Sợi hồ chiếm tới 70% thành phần trung bì. Dưới kính hiển vi điện tử, chúng là những sợi ngang chia thành các đoạn 60 - 70nm, mỗi sợi có 5 đoạn tạo thành sợi dài 300nm. Các sợi này liên tục bị phá hủy bởi enzym collagenase và được thay thế bởi sợi mới được tổng hợp. Sợi hồ tập trung chủ yếu ở trung bì sâu, ngoài ra, có một ít ở nhú bì, nang lông, tuyến bã, tuyến mồ hôi, quanh mạch máu.
- Sợi chun (elastin fiber): là những sợi mỏng lượn sóng hoặc thành từng đoạn có kích thước 1 - 3 μ m, sắp xếp một cách lỏng lẻo về mọi phía ở trung bì, trong đó các tổ chức vi sợi chiếm 15% và chất chun chiếm 85%. Sợi chun tạo nên sự chun dãn của da. Sợi này nhiều ở những vùng gần nang lông, tuyến mồ hôi và ít hơn ở trung bì nông.
- Chất cơ bản của trung bì: là chất glycoraminoglycans, chất này làm cho da có thể di động được.
- Trung bì còn chứa các nguyên bào xơ (fibroplast) có nhiệm vụ tổng hợp collagen và elastin; các tế bào có giả túc (có chức năng miễn dịch), dưỡng bào; đại thực bào và lympho bào [95, 96].

1.3.1.3. Hạ bì

Gồm mô mỡ, thần kinh và mạch máu, dày mỏng khác nhau tùy người, tùy tuổi và tùy từng vùng của cơ thể (dày nhất ở bụng) [2, 95, 96].

1.3.2. Chức năng của da

Da không phải chỉ là một màng bọc đơn thuần, mà là một cơ quan có nhiều chức phận quan trọng có ý nghĩa quyết định đối với đời sống. Mặt khác da có liên quan mật thiết đến các bộ phận khác trong cơ thể. Da có nhiệm vụ cách ly giữa các cơ quan bên trong không bị thay đổi trong khi bề mặt da bên ngoài luôn biến đổi theo nhiệt độ và môi trường. Da có chức năng như sau:

- Chức năng bảo vệ: Da là một hàng rào bảo vệ các cơ quan sâu như thần kinh, mạch máu, cơ xương, phủ tạng khỏi các tác hại của các yếu tố cơ học, lý học, hoá học, vi khuẩn có hại.
- Chức năng điều hoà nhiệt độ và bài tiết mồ hôi, bài tiết chất bã.
- Chức năng tạo keratin và tạo melanin: là 2 chức phận đặc hiệu của tế bào thượng bì, đảm bảo cho sự toàn vẹn và lành mạnh của da.
- Chức năng cảm giác và miễn dịch
- Chức phận ngoại hình, tạo hình thái cơ thể con người [2, 95, 96].

1.3.3. Một số biến đổi mô bệnh học của thượng bì

Những biến đổi mô bệnh học của thượng bì tiêu biểu, bao gồm [2, 18]:

- Xốp bào: là hiện tượng phù các khoảng gian bào giữa các tế bào gai làm cho khoảng cách giữa chúng xa nhau ra và có thể nhìn rõ các cầu nối nguyên sinh chất. Xốp bào mạnh có thể tạo thành mụn nước.
- Thoát bào: là hiện tượng có mặt các bạch cầu đơn nhân ở thượng bì. Khi có thoát bào thường có xốp bào kèm theo.
- Thoái hóa lỏng lớp đáy: là một loại thoái hóa do sự tích tụ nước trong nguyên sinh chất của các tế bào đáy, làm cho các tế bào đáy bị hốc hóa nguyên sinh chất.

- Phù nội tế bào: là hiện tượng phù nguyên sinh chất của các tế bào gai. Tùy theo mức độ phù có thể tạo thành mụn nước hay bọng nước.
- Thoái hóa hóc thượng bì: xảy ra ở các lớp khác nhau của thượng bì nhưng chủ yếu lớp gai và có thể gặp ở lớp hạt. Phần lớn hiện tượng thoái hóa hóc có kèm theo sự tăng các hạt keratinhyalin và một số có thể tạo thành bọng nước. Hay gặp ở các bệnh do virus.
- Hiện tượng ly gai: các tế bào gai mất sự kết dính với nhau do thoái hóa các cầu nối nguyên sinh chất hoặc do sự sai sót trong quá trình tạo cầu nối nguyên sinh chất. Giữa các tế bào bị phá vỡ cấu trúc của các desmosome. Kết quả hiện tượng này thường tạo ra khe kẽ, mụn nước, bọng nước ở thượng bì [2, 18].

1.3.4. Tương quan giữa lâm sàng và mô bệnh học

Về phương diện lâm sàng, bọng nước là thương tổn lỏng trên bề mặt da, chứa dịch trong hoặc xuất huyết, kích thước từ 3mm trở lên. Bọng nước có thể khu trú trên da hoặc các vùng niêm mạc (niêm mạc miệng, sinh dục...) [2, 3, 18]. Thương tổn thứ phát của bọng nước gồm: loét sau bọng nước, đặc biệt ở các vùng niêm mạc, đặc trưng bởi hình tròn và viền vảy da xung quanh hay những mảng da rộng bị trợt tách để lộ một nền đỏ tươi rỉ dịch bên dưới. Về phương diện mô bệnh học, bọng nước có thể hình thành từ giữa thượng bì và trung bì (bọng nước dưới thượng bì) hay từ trong lớp thượng bì (bọng nước trong thượng bì). Có sự phù hợp giữa hình thái lâm sàng của bọng nước mới mọc (thời gian dưới 12 giờ) và hình thái mô bệnh học:

- Nếu khu trú dưới thượng bì, bọng nước căng, chứa dịch trong, có thể xuất huyết;
- Nếu khu trú trong thượng bì hoặc hoại tử thượng bì, bọng nước nhăn nheo, dễ vỡ [2, 3, 18].

1.3.5. Đặc điểm mô bệnh học của hội chứng Stevens-Johnson và Lyell

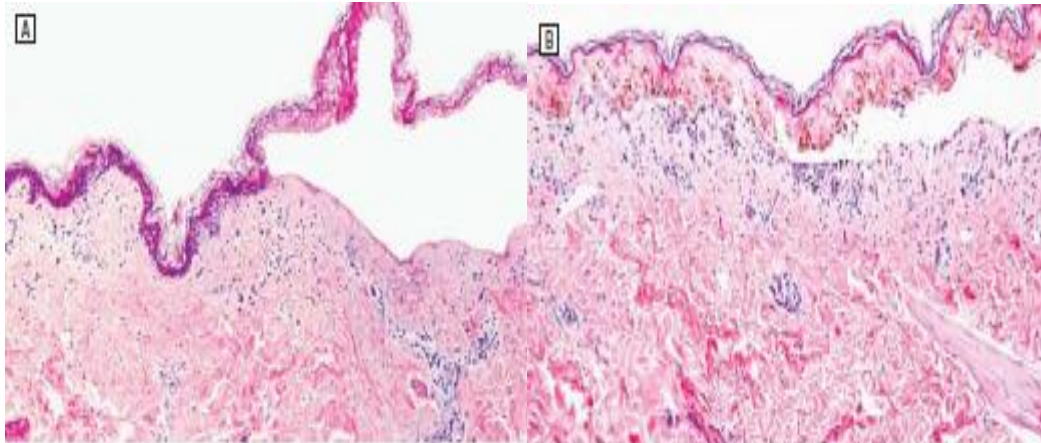
Tổn thương mô bệnh học của SJS - TEN là loại tổn thương thượng bì với hình ảnh toàn bộ độ dày thượng bì hoại tử tạo thành một lớp bất màu hồng đồng nhất, bong nước hình thành dưới thượng bì hoặc trong thượng bì, có thoái hóa lỏng lớp đáy, có thể có hiện tượng ly gai, xốp bào [2, 33]. Phản ứng mô da trong SJS - TEN chủ yếu xảy ra ở các lớp tế bào biểu mô thượng bì:

Ở thương tổn sớm, hình ảnh mô bệnh học biểu hiện là từng nhóm tế bào biểu mô gai hoại tử tạo thành từng nhóm bất màu hồng đồng nhất, xen kẽ với một số tế bào viêm là các bạch cầu đơn nhân và bạch cầu đa nhân [2, 68].

Ở thương tổn muộn và nặng, các tế bào biểu mô gai hoại tử nhiều hơn, tế bào biểu mô đáy thoái hóa lỏng dẫn đến hiện tượng tách thượng bì khỏi trung bì và toàn bộ các lớp tế bào biểu mô của thượng bì hoại tử, chỉ có lớp sừng còn nguyên vẹn. Một số trường hợp các lớp nông của thượng bì hoại tử nặng hơn các lớp sâu, tạo thành các khe ở giữa 2 lớp của thượng bì [2, 68].

Bạch cầu đơn nhân và BCDNTT có thể xâm nhập vào những vùng hoại tử và tế bào hoại tử [2, 33, 68]. Những tổn thương mô bệnh học cơ bản trên tổn thương da dị ứng thuốc có hội chứng SJS và TEN là:

- Hoại tử thượng bì rải rác hoặc toàn bộ
- Thẻ bất màu hồng đồng nhất trong thượng bì (thẻ civatte)
- Thoái hóa lỏng lớp đáy
- Hiện tượng xốp bào
- Bong nước dưới hoặc trong thượng bì
- Trung bì nông phù nề
- Xâm nhập viêm lympho bào quanh các huyết quản trung bì nông.
- Xâm nhập các tế bào viêm khác: bạch cầu trung tính, ái toan [2, 33].



Hình 1.12: Mô bệnh học của bệnh nhân có hội chứng TEN [31]

1.4. ĐẶC ĐIỂM HÓA MÔ MIỄN DỊCH

1.4.1. Khái niệm hoá mô miễn dịch

1.4.1.1. Định nghĩa

Hóa mô miễn dịch (HMMD - Immunohistochemistry) là sự kết hợp của ba kỹ thuật: mô học, sinh hoá và miễn dịch học nhằm xác định những thành phần mô đặc trưng bằng cách dùng phản ứng KN - KT đặc hiệu được gắn chất đánh dấu và qua đó ta có thể quan sát được thành phần cần tìm. Sự kết hợp này có thể quan sát được thông qua các enzyme kết hợp với các KT đã dùng. Enzyme hoạt động trên chất định màu gây ra sự lắng đọng chất màu ở vị trí KN - KT. Do vậy, HMMD cho phép chúng ta quan sát được vị trí và các thành phần đặc trưng trong tế bào hoặc trong mô, và điều quan trọng là vẫn duy trì được hình thái tế bào và cấu trúc mô của mảnh cắt. HMMD là một công cụ kỹ thuật rất hữu ích góp phần quan trọng trong việc chẩn đoán, tiên lượng và điều trị [19, 97, 98]:

- Giúp chẩn đoán phân biệt về bản chất và nguồn gốc của tế bào mô thông qua sự hiện diện của một số KN đặc hiệu, đặc biệt trong trường hợp các mô kém biệt hoá hoặc không biệt hoá.

- Trong một số trường hợp giúp cho chẩn đoán phân biệt giữa u lành và u ác tính, chẳng hạn như sử dụng một số dấu ấn miễn dịch trong chẩn đoán phân biệt các u lympho ác tính với các tổn thương khác của hạch.
- Xác định các dấu ấn của thành phần tế bào ở mức sinh học phân tử.

1.4.1.2. Kỹ thuật

Nguyên tắc: Cho KT đặc hiệu lên mô, nếu trong mô có KN sẽ có phản ứng kết hợp KN - KT. Có 2 cách để quan sát được phức hợp này:

- Miễn dịch huỳnh quang: cho gắn với một chất phát huỳnh quang và quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang.
- Miễn dịch men: Cho gắn với một loại men (peroxidase hoặc alkaline phosphatase) và gắn với chất màu (chromogen), có thể quan sát dưới kính hiển vi quang học [19].

Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phương pháp miễn dịch men peroxidase. Để có thể quan sát được phức hợp KN - KT dưới kính hiển vi quang học, các kỹ thuật viên cần phải tiến hành những bước kỹ thuật nhằm mục đích làm cho phức hợp này được thể hiện dưới dạng các thành tố có màu sắc, như vậy các bác sĩ chuyên khoa mới có thể xác định được sự hiện diện của chúng trong tế bào và mô. Đối với các phương pháp HMMD enzyme đang được áp dụng rộng rãi tại các phòng xét nghiệm như hiện nay, người ta thường sử dụng một hệ thống hiển thị vừa có khả năng bắt màu vừa có khả năng phóng đại phức hợp KN - KT, về nguyên lý hệ thống hiển thị này bao gồm 2 phần:

(1) KT thứ hai (secondary antibody) hay gọi là KT bắc cầu.

(2) Hệ thống phóng đại và bắt màu

KT thứ hai là cầu nối KT thứ nhất (primary antibody) với hệ thống phóng đại và bắt màu, được gọi là KT kết nối hay KT bắc cầu, thực chất đó là kháng KT chống globulin miễn dịch (Ig) của động vật sản xuất ra KT thứ nhất

(chuột, dê hay thỏ). Như vậy, nếu KT thứ nhất là IgG của chuột thì bắt buộc KT thứ hai phải là KT của thỏ hoặc của dê chống IgG chuột. Nếu sử dụng phương pháp biotin - streptavidin hoặc avidin – biotin - complex (ABC), KT thứ hai phải được gắn với biotin (biotinylated secondary antibody).

Hệ thống phóng đại và bắt màu gồm một enzyme (gọi là HMMD enzyme) và chất màu (chromogen). Enzym được sử dụng phổ biến nhất là peroxidase được chiết xuất từ rễ cây cải ngựa (horseradish peroxidase - HRP), ngoài ra còn có alkaline phosphatase (AP) chiết xuất từ vi khuẩn E. Coli là hai loại enzyme được sử dụng rộng rãi. Tùy theo mục đích tiến hành kỹ thuật, người ta có thể sử dụng các hợp chất tạo màu khác nhau. Thông thường hay sử dụng hợp chất diaminobenzidin (DAB) vì tạo ra sản phẩm màu nâu, khá bền vững. Ngoài ra, trong một số trường hợp như phục vụ nghiên cứu, không cần lưu trữ tiêu bản quá lâu, người ta sử dụng hợp chất 3-amino-9-ethylcarbazole (EAC), tạo ra sản phẩm màu đỏ, dễ bị phai màu hơn,...

Kỹ thuật HMMD về nguyên tắc có thể thực hiện được trên các tiêu bản mô bệnh học có các lát cắt từ các khối nén paraffin, cắt lạnh và tiêu bản tế bào học. Các tiêu bản cắt lạnh có ưu điểm bảo toàn được tính KN, đặc biệt là các KN có bản chất hóa học là protein (như dấu ấn CD3, CD4 và CD8). Tuy nhiên tiêu bản cắt lạnh có nhược điểm không bảo quản được lâu dài, khó quan sát được các chi tiết về mặt hình thái, do vậy ngày nay người ta ít sử dụng hơn so với các tiêu bản cắt từ bệnh phẩm được chuyên đúc trong khối nén. Nếu như các bệnh phẩm được xử lý theo phương pháp cắt lạnh rất phù hợp với kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang thì các bệnh phẩm được xử lý theo phương pháp cố định và vùi thông thường paraffin lại phù hợp tốt hơn với kỹ thuật miễn dịch men [19].

Thành công của HMMD phụ thuộc vào lượng KN còn hay mất sau khi cố định formalin. Cố định mô hoặc bệnh phẩm đúng cách trong formalin 10%

là rất cần thiết với chất lượng của sản phẩm HMMD. Có nhiều kỹ thuật bộc lộ KN: bằng enzyme, nhiệt, chất tẩy kim loại và chất đệm kiềm. Phương pháp dùng enzyme bao gồm peroxidase, phosphatase kiềm, glucose oxidase. Các chất định màu trong phản ứng gồm DAB (màu nâu), AEC (màu đỏ) [97].

KN: thường là các protein, một số khác là carbohydrate. KT phản ứng với một phần (KT đơn dòng) hay nhiều phần (KT đa dòng) của KN được gọi là "vị trí tiếp xúc" (epitope). Một KN thường có nhiều vị trí tiếp xúc tiềm tàng, do đó cần được bộc lộ trước khi cho tiếp xúc với KT.

KT: Phần lớn KT được dùng là IgG, kể đến là IgM. KT tiếp xúc với KN được gọi là KT thứ nhất, có 2 loại KT: đa dòng và đơn dòng.

KT đa dòng: được sản xuất bằng cách gây miễn dịch ở động vật với KN đặc hiệu. Động vật đáp ứng miễn dịch và tạo ra kháng huyết thanh bao gồm nhiều loại KT đặc hiệu và không đặc hiệu. Sau đó các KT ngoài ý muốn được loại bỏ. KT đa dòng dễ sản xuất và nhạy hơn so với KT đơn dòng.

KT đơn dòng: được sản xuất bằng kỹ thuật u lai. Phương pháp này phối hợp khả năng tạo KT đặc hiệu từ tương bào với lymphô bào B ở lách động vật được gây miễn dịch, hình thành nhiều dòng tế bào u lai sản xuất ra KT đặc hiệu [19, 97].

Một số KT lympho T trong tế bào:

- CD1a: dương tính với tế bào tuyến ức và tế bào Langerhans.
- CD3: dương tính với các tế bào dòng T và các u lympho của tế bào này (màng bào tương và bào tương).
- CD5: dương tính với các tế bào dòng T và các u lympho của tế bào này, một số u lympho tế bào B.
- CD43: dương tính với các tế bào dòng T và các u lympho của tế bào này, một số u lympho tế bào dòng B.
- CD45-RO (UCHL-1), CD4, CD8: dương tính với các tế bào dòng T và các u lympho của tế bào này [97].

1.4.1.3. Lựa chọn KT, đọc và chứng

Ban đầu lựa chọn KT theo danh mục chung, sau đó theo sơ đồ để chọn KT đặc hiệu với từng tổ chức mô, khối u. Tránh dùng một KT đơn độc (bởi vì kết quả của nó sẽ dẫn đến chẩn đoán nhầm) và luôn luôn dùng ít nhất hai KT cho một KN đặc hiệu đích [97].

Theo cơ chế bệnh học phân tử, tế bào lympho T (chủ yếu là T gây độc-CD8) có vai trò quan trọng trong cơ chế hủy hoại tế bào thượng bì của bệnh nhân dị ứng thuốc có hội chứng SJS và TEN. Do vậy việc lựa chọn KT lympho CD3, CD4 và CD8 để tìm sự xuất hiện các dấu ấn KN đặc hiệu trên các tổn thương da là một hướng nghiên cứu phù hợp và cần thiết.

Đọc: Đọc HMMD phải đặt trong bối cảnh vị trí và sự phân bố của KN đích trong tế bào. Ví dụ như ở màng tế bào, bào tương, nhân, bộ Golgi...

Chứng: điều quan trọng nhất là phải có chứng cả dương tính và âm tính với mô thích hợp, đảm bảo rằng các phản ứng đều được thực hiện đúng. Đây là điều tối quan trọng đảm bảo chất lượng của phản ứng HMMD và chứng cần được thực hiện hàng ngày để tránh âm tính giả hoặc dương tính giả. Phản ứng HMMD thực hiện mà không có chứng thích hợp thì vô giá trị thậm chí rất nguy hiểm bởi nó ảnh hưởng trực tiếp đến kết quả chẩn đoán mô từ đó quyết định đến thái độ điều trị [97].

Phản ứng dương tính giả có thể do các nguyên nhân sau:

- Mô bị nhuộm nền đậm
- Lượng KT quá nhiều
- Thời gian ủ KT quá lâu, nhiều chất màu
- Khử không hết peroxidase nội sinh.

Phản ứng âm tính giả do các nguyên nhân:

- Các vị trí tiếp xúc trên KN không được bộc lộ tốt
- KN bị phá hủy do quá trình cố định
- KT bị hỏng do bảo quản không tốt, lượng KT quá ít

- Thời gian ủ quá ngắn không đủ cho phản ứng xảy ra
- Mẫu mô không dính sát vào phiến kính
- pH của dung dịch đệm không đảm bảo chuẩn, nhiệt độ quá nóng

Để khắc phục nhược điểm trên ngoài các chứng dương tính và chứng âm tính chuẩn còn phải tuân thủ nghiêm ngặt quy trình nhuộm về pha nồng độ, thời gian, nhiệt độ, cố định bệnh phẩm...[19, 97].

1.4.2. Đặc điểm tế bào lympho CD3, CD4 và CD8

1.4.2.1. Nguồn gốc tế bào lympho T

Đây là tế bào phụ trách đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Trong quá trình biệt hóa, chọn lọc và trưởng thành nó hoàn toàn phụ thuộc vào tuyến ức (Thymus). Tế bào lympho T cùng nguồn gốc với tế bào lympho B và mọi tế bào miễn dịch - huyết học khác, đó là tủy xương [66]. Trên bề mặt tế bào lympho T có những protein biến đổi theo giai đoạn biệt hóa của tế bào. Các glycoprotein trên được coi là “dấu ấn” bề mặt của tế bào, ký hiệu là CD (C: cluster hay class là cụm, lớp; D: determinant hay differentiation, là xác định, biệt hóa), gọi là các KN bề mặt của tế bào lympho. Khi vào vùng tủy ức, các tế bào lympho tách ra 2 dòng nhỏ:

- Một dòng mất CD8 (còn CD4 và các CD khác) là tiền thân của T hỗ trợ (Th). T hỗ trợ có CD4, CD2, CD3, CD5, CD7,...
- Một dòng mất CD4 (còn CD8 và các CD khác) là tiền thân của T ức chế (Ts) và T gây độc (Tc). Tc có CD8, CD2, CD3, CD5, CD7,...[66].

1.4.2.2. Phân loại lympho T

Dựa vào dấu ấn protein màng CD tương ứng với chức năng, chia tế bào lympho T thành 5 loại :

- Lympho T hỗ trợ: Th, có CD4, có nhiệm vụ hoạt hoá và thúc đẩy hoạt động của các lympho T khác thông qua việc tiết Interleukin-2 (IL2).
- Lympho T gây quá mẫn muộn (TDTH: Delayed type hypersensitivity T cell) có nhiệm vụ tiết lymphokin hoạt hoá đại thực bào và bạch cầu

khác dẫn đến biểu hiện quá mẫn muộn.

- Lympho T điều hoà ngược (TFR: Feedback regulator T lymphocyte, hay lympho T cảm ứng ức chế) tác dụng hoạt hoá lympho T ức chế.
- Lympho T ức chế (Ts = T suppressor): có CD8, nhiệm vụ điều hoà đáp ứng miễn dịch ức chế hoạt động của các loại lympho bào khác.
- Lympho T độc (CTL = cytotoxic lymphocyte = Tc): có CD8, nhiệm vụ tấn công trực tiếp các tế bào có KN lạ trên bề mặt [66].

1.4.2.3. Vai trò của lympho T:

- Nhận biết KN do Th (helper) và Tc (cytotoxic) phụ trách.
- Hoạt hóa, điều hòa và kiểm soát miễn dịch do Th và Ts phụ trách.
- Loại trừ KN của miễn dịch tế bào.
- Ghi nhớ miễn dịch và hỗ trợ lympho bào B [66].

1.4.3. Đặc điểm dấu ấn CD3, CD4 và CD8

1.4.3.1. Dấu ấn CD3 (tế bào T chung):

Là một tổ hợp gồm 5 chuỗi từ 20-26 kDalton (1 γ , 1 δ , 1 ϵ , 2 μ) liên kết với TCR (T cell receptor), có mặt ở mọi tế bào lympho T trưởng thành [99]. Vai trò tiếp xúc với KN nằm trên phân tử MHC của tế bào trình diện tương ứng, chuyển tín hiệu KN vào trong nguyên sinh chất của tế bào lympho T. Số tế bào CD3 là tổng của CD4 và CD8 [66].

1.4.3.2. Dấu ấn CD4 (tế bào T hỗ trợ, viết tắt là Th):

Là một monomer có 4 khu vực nằm bên ngoài tế bào có chức năng nhận biết KN được trình diễn bởi các phân tử MHC lớp II vì phân tử CD4 tương tác với vùng β_2 của MHC lớp II [99]. Thực hiện chức năng hỗ trợ bằng cách tiết ra các lymphokin khi được hoạt hoá (chẳng hạn bởi KN) \rightarrow các lymphokin sẽ cảm ứng các tế bào lympho B để sản xuất ra KT. Số tế bào CD4 chiếm khoảng 2/3 số tế bào CD3. Có 2 loại tế bào Th, gồm Th1 và Th2.

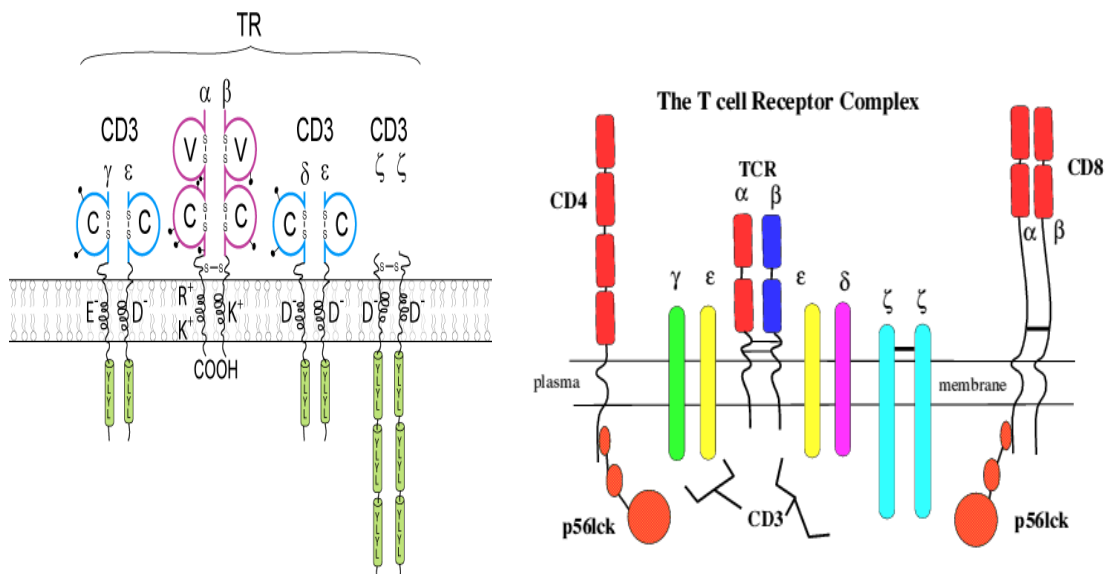
+ Th1 tiết ra interleukin-2 (IL-2) để kích tế bào Tc và interferon- γ (IFN- γ) để kích thích đại thực bào, dẫn đến miễn dịch qua trung gian tế bào.

+ Th2 tiết ra IL-4 và IL-10 kích tế bào B biệt hóa, tăng sinh, tạo thành tế bào plasma để sản xuất KT, tham gia vào đáp ứng miễn dịch thể dịch.

Hai quần thể này cũng ức chế lẫn nhau thông qua sản phẩm cytokine của chúng: IFN- γ ức chế sự tăng sinh của Th2, trong khi IL-10 (một số trường hợp là IL-4) lại ức chế sự phát triển và hoạt hóa của Th1 [66].

1.4.3.3. Dấu ấn CD8 (tế bào T gây độc, viết tắt là Tc):

Hình thành bởi 2 chuỗi α và β nối lại với nhau bằng một dây nối đồng hóa trị, chỉ nhận biết KN khi kết hợp với phân tử MHC lớp I vì CD8 lại tương tác với vùng α_3 của MHC lớp I [99]. Chịu trách nhiệm về việc ly giải các tế bào có biểu lộ KN lạ trên bề mặt của chúng, đặc biệt như là KN virus. Số tế bào CD8 chiếm khoảng 1/3 số tế bào CD3 [66].



Hình 1.13: Cấu trúc của dấu ấn CD3, CD4 và CD8 [99]

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành trên 60 bệnh nhân được chẩn đoán xác định hội chứng SJS và TEN do dị ứng thuốc, gồm 52 bệnh nhân có hội chứng SJS và 8 bệnh nhân có hội chứng TEN, được điều trị nội trú tại Trung tâm Dị ứng - MDLS, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 7/2013 đến tháng 7/2014.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu nghiên cứu

- Tiền sử dùng thuốc: bệnh nhân có sử dụng thuốc trong vòng 4 tuần trước khi có biểu hiện lâm sàng.

- Tiêu chuẩn về lâm sàng có các hội chứng và triệu chứng dị ứng xảy ra sau dùng thuốc, dựa theo tiêu chuẩn chẩn đoán và phân loại của tác giả Sylvie Bastuji - Garin năm 1993 [85]:

+ Hội chứng SJS: biểu hiện hồng ban đa dạng, viêm loét niêm mạc 2 hốc tự nhiên trở lên, dấu hiệu Nikolsky (-), có hoặc không có tổn thương nội tạng, tổng diện tích da có thương tổn bỏng nước dưới 10% diện tích cơ thể.

+ Hội chứng TEN: thương tổn da gồm những bong nước khổng lồ dễ bị trợt loét rỉ dịch, để lộ nền da đỏ, dấu hiệu Nikolsky (+), viêm loét hoại tử các hốc tự nhiên, sốt cao và tổn thương nội tạng rất nặng, tổng diện tích da có thương tổn bỏng nước trên 30% diện tích cơ thể.

+ Hội chứng chuyển tiếp giữa hội chứng SJS và hội chứng TEN (SJS/TEN - overlap syndrome): thương tổn da là các dát xuất huyết rộng hoặc các thương tổn “hình bia bắn phẳng” và tổng diện tích da có thương tổn bỏng nước từ 10 đến 30% diện tích cơ thể.

+ Xét nghiệm tìm virus CMV (Cytomegalo virus), HSV (Herpes simplex virus), EBV (Epstein Barr virus): âm tính.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Những bệnh nhân SJS và TEN nhưng không có tiền sử dùng thuốc.

- Những bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.
- Bệnh nhân vào viện lần thứ hai trở lên trong thời gian nghiên cứu.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu

Đề tài được thiết kế theo phương pháp tiến cứu, mô tả cắt ngang.

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu

Các đối tượng được chọn vào mẫu nghiên cứu theo phương pháp chọn mẫu có chủ đích. Các bệnh nhân được lựa chọn theo trình tự thời gian, không phân biệt tuổi tác, giới tính, mức độ nặng nhẹ, giai đoạn của bệnh.

2.2.3. Cỡ mẫu tối thiểu

Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức tính dành cho nghiên cứu mô tả cắt ngang của tổ chức y tế thế giới:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{pq}{d^2} \quad (2.1)$$

trong đó: n là cỡ mẫu nghiên cứu; α là mức ý nghĩa thống kê = 0,05. Biệ số Z là giá trị Z thu được từ bảng Z ứng với giá trị $\alpha = 0,05$. Có $Z = 1,96$.

Chọn giá trị của $p = 0,10$ và $q = 1 - p = 0,90$ (Nghiên cứu của Nguyễn Văn Đoàn cho tỷ lệ gặp hội chứng SJS và TEN trong 511 bệnh nhân dị ứng thuốc là 11,2%).

Biệ số d là khoảng sai lệch giữa tỷ lệ thu được từ mẫu và tỷ lệ quần thể (5-10%), chọn $d = 0,085$; tính được $n = 49$, vậy chọn cỡ mẫu tối thiểu là 50 bệnh nhân. Nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu là 60 bệnh nhân.

2.2.4. Thiết kế nghiên cứu



Hình 2.1: Sơ đồ nội dung nghiên cứu

2.2.5. Các bước thu thập số liệu nghiên cứu

2.2.5.1. Khai thác bệnh sử và tiền sử dị ứng:

Bệnh nhân SJS và TEN được khai thác kỹ bệnh sử và tiền sử dị ứng theo mẫu 25B của tổ chức y tế thế giới (phụ lục 1) nhằm sáng tỏ các vấn đề sau:

Bệnh sử:

- Lý do dùng thuốc (bệnh thứ nhất)
- Các thuốc đã hoặc đang dùng nghi gây dị ứng: tên thuốc, nhóm thuốc, đường vào cơ thể của thuốc, nguồn gốc, khối lượng thuốc.
- Khoảng thời gian xuất hiện triệu chứng dị ứng đầu tiên sau khi tiếp xúc với thuốc.

Tiền sử:

- Tiền sử dị ứng: loại thuốc gây dị ứng, biểu hiện, thời gian.
- Những bệnh dị ứng đã mắc: sẩn ngứa, mày đay, phù Quincke, hen phế quản, viêm mũi xoang dị ứng, hồng ban các loại, dị ứng thức ăn, mỹ phẩm, côn trùng, viêm mao mạch dị ứng, viêm kết mạc mùa xuân...
- Một số bệnh đã mắc góp phần tạo cơ địa dị ứng: viêm phổi, viêm phế quản mạn, viêm tai giữa, sởi, ho gà, bạch hầu, thương hàn, sốt rét, viêm mũi, chàm, thấp khớp, lao, các bệnh thần kinh, tâm thần, đái đường...
- Tiền sử dị ứng gia đình: ông bà, bố mẹ, anh chị em ruột, con cái (có người mắc bệnh dị ứng hoặc bị dị ứng như bệnh nhân), biểu hiện bệnh.

2.2.5.2. Khám lâm sàng

Đánh giá thương tổn cơ bản da:

- Bọng nước: là thương tổn lỏng trên bề mặt da, chứa dịch trong hoặc xuất huyết, kích thước từ 3mm trở lên. Bọng nước có thể khu trú trên da hoặc các vùng niêm mạc (niêm mạc miệng, sinh dục...).
- Mụn nước: là thương tổn chứa dịch, giới hạn rõ, kích thước dưới 3mm, có đỉnh tròn, nhọn hay lõm giữa tùy từng bệnh. Mụn nước lúc đầu trong, sau có thể hóa mủ hoặc có màu đỏ nâu do xuất huyết.

- Dát xuất huyết: là thương tổn bằng phẳng với mặt da, kích thước và giới hạn khác nhau. Do thoát hồng cầu, màu của dát xuất huyết biến đổi theo thời gian do sự giáng hóa hemoglobin.
- Thương tổn “hình bia bắn” điển hình là những sẩn phù giới hạn rõ với vùng da xung quanh, gồm 3 vòng tròn đồng tâm: trung tâm là bong nước hoặc dát xuất huyết hoại tử, tiếp theo là vòng sẩn phù nhạt màu, đôi khi có những mụn nước tập trung thành vòng trên vòng sẩn phù này, ngoài cùng là một vòng ban đỏ.
- Thương tổn “hình bia bắn không điển hình” chỉ có trung tâm là bong nước hoặc dát xuất huyết hoại tử và bao quanh là vòng ban đỏ nhạt màu, giới hạn không rõ với vùng da xung quanh, có thể hơi gờ nhẹ trên mặt da hoặc bằng phẳng với mặt da (thương tổn “hình bia bắn phẳng”).

Dấu hiệu Nikolsky: dùng ngón tay cái miết nhẹ lên bong nước hoặc vùng da bên cạnh bong nước. Nếu lớp thượng bì dễ dàng bị trợt ra, để lộ lớp trung bì bên dưới thì gọi là dương tính.

Đánh giá diện tích da có bong nước: dựa vào phương pháp tính diện tích bong theo các con số gọn 1, 3, 6, 9, 18 của tác giả Lê Thế Trung (1965) [100]:

Bảng 2.1: Đánh giá diện tích da có thương tổn

STT	Diện tích da	Vùng da tổn thương
1	Khoảng 1%	Gan hoặc mu bàn tay, cổ hoặc gáy, tầng sinh môn - sinh dục.
2	Khoảng 3%	1 bàn chân, da mặt, da đầu (phần có tóc), 1 cẳng tay, 1 cánh tay, 1 bàn tay, 1 bên mông.
3	Khoảng 6%	1 cẳng chân, 2 mông
4	Khoảng 9%	1 đùi, 1 chi trên.
5	Khoảng 18%	1 chi dưới, thân sau (lưng và mông), thân trước (ngực và bụng).

Khám hệ thống các cơ quan nội tạng.

Đánh giá mức độ nặng của bệnh nhân SJS và TEN theo chỉ số SCORTEN theo bảng 2.2.

Bảng 2.2: Đánh giá mức độ nặng theo thang điểm SCORTEN

STT	Yếu tố nguy cơ	Điểm 0	Điểm 1
1	Tuổi	< 40 tuổi	≥ 40 tuổi
2	Mắc bệnh ác tính	Không	Có
3	Tần số tim	< 120 lần/phút	≥ 120 lần/phút
4	Diện tích da bị loét trợt	< 10 %	≥ 10 %
5	Ure máu	≤ 10 mmol/l	> 10 mmol/l
6	Đường máu	≤ 14 mmol/l	> 14 mmol/l
7	Bicarbonate máu	≥ 20 mmol/l	< 20 mmol/l
Tổng điểm SCORTEN			7 điểm

Các bệnh nhân nghiên cứu được theo dõi, đánh giá tình trạng khi xuất viện ở các mức độ: khỏi hoàn toàn, không đỡ và tử vong (phụ lục 1). Các trường hợp nặng, tổn thương nhiều cơ quan nội tạng, sau khi được bác sĩ điều trị giải thích, gia đình và người thân xin cho bệnh nhân về nhà, chúng tôi đều lấy số điện thoại người thân và theo dõi diễn biến. Tất cả các trường hợp này đều tử vong sau một vài ngày xuất viện, được xác định là tử vong sau ra viện.

2.2.5.3. Xét nghiệm

a. Các xét nghiệm cơ bản: theo tiêu chuẩn của Bệnh viện Bạch Mai.

- Công thức máu, máu lắng, đông máu cơ bản thực hiện tại khoa Huyết học, Bệnh viện Bạch Mai,
- Khí máu, urê, creatinin, đường, axit Uric, cholesterol toàn phần, triglyceride, điện giải đồ, GOT, GPT, GGT, CRP, bilirubin toàn phần, trực tiếp, gián tiếp, CK, CK-MB, protein, albumin, sinh hoá nước tiểu được thực hiện tại khoa Hóa sinh, Bệnh viện Bạch Mai,
- Xét nghiệm chẩn đoán Herpes simplex virus (HSV 1+2 IgM),

Cytomegalo virus (CMV IgM) và Epstein Barr virus (EBV-VCA IgM) bằng phương pháp ELISA tại khoa Vi sinh, Bệnh viện Bạch Mai,

- Xquang tim phổi thẳng, siêu âm ổ bụng được thực hiện tại khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Bạch Mai,
- Điện tim làm tại Viện Tim mạch Quốc gia, Bệnh viện Bạch Mai.
- Xét nghiệm làm trong vòng 24 giờ kể từ khi bệnh nhân vào viện.

b. Mô bệnh học:

Các bệnh nhân được chẩn đoán SJS/TEN trên lâm sàng được sinh thiết da để đánh giá tổn thương mô bệnh học thực hiện tại Trung tâm Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Bạch Mai. Đọc và phân tích kết quả mô bệnh học bởi PGS. TS. Nguyễn Văn Hưng.

Các bước làm tiêu bản và đọc kết quả:

Yêu cầu:

- Chọn thương tổn đúng: thương tổn được chọn là các bong nước ở bệnh nhân SJS và TEN. Không chọn những thương tổn ở giai đoạn sớm hoặc thoái lui hoặc thương tổn đã có biến chứng, thương tổn có bôi thuốc.
- Cắt đúng thương tổn: Mảnh sinh thiết gồm một nửa ở vùng da lành và một nửa ở vùng da bệnh; tránh những vị trí ảnh hưởng đến thẩm mỹ và vận động (khớp), thường chọn vị trí da vùng lưng hoặc hông.
- Mảnh sinh thiết có kích thước từ 3-5mm, sâu 6-7mm và không dập nát.

Dụng cụ:

- Lọ cố định mảnh sinh thiết: lọ nhựa miệng rộng dán nhãn, trong có chứa dung dịch cố định formol 10% với dung tích gấp 30 - 40 lần mảnh sinh thiết;
- Dụng cụ sinh thiết da chuyên dụng (Biopsy punch): cỡ 3mm, 4mm hoặc 5mm, được sản xuất bởi công ty KAI Medical, Nhật Bản;
- Panh, kéo và kẹp phẫu tích loại nhỏ. Bông cotton sát khuẩn, bơm tiêm 5

ml, gạc và băng dính. Thuốc tê: lidocain 2% (lidocain HCl 0,04g/2ml).

Các bước tiến hành:

Bước 1: Sinh thiết da

- Trước khi tiến hành cắt sinh thiết da, giải thích cho bệnh nhân biết để yên tâm và hợp tác.
- Sát khuẩn thương tổn đã chọn;
- Đánh dấu theo hình tròn có đường kính 6mm;
- Gây tê dưới da sao cho vùng sinh thiết nổi sần phù và thuốc tê khoảng 0,1 - 0,3ml;
- Sau 2 phút tiến hành sinh thiết: đặt đầu dao sinh thiết vuông góc với mặt da, ấn nhẹ và xoay tròn theo chiều kim đồng hồ cho đến khi toàn bộ phần lưỡi dao bằng inox ngấp trong da (7mm, lấy đến hạ bì), nhắc dao sinh thiết lên theo chiều thẳng đứng, dùng kẹp phẫu tích kéo khối da được cắt lên và dùng kẹp nhỏ có mũi nhọn để cắt đáy;
- Sau khi cắt xong thấm Betadin, dùng gạc băng ép vùng da khuyết nếu dùng dụng cụ sinh thiết cỡ 3mm, nếu dùng dụng cụ sinh thiết cỡ 4mm trở lên thì tiến hành khâu cầm máu miệng lỗ sinh thiết da.



Hình 2.2: Dụng cụ và kỹ thuật sinh thiết da

Bước 2: Cố định bệnh phẩm

Các bệnh phẩm sau khi sinh thiết được cố định ngay trong dung dịch formol trung tính 10% (khoảng 12 giờ), rồi được chuyển đúc trong paraffin.

Bước 3: Làm tiêu bản:

Bệnh phẩm được lần lượt xử lý qua các bước sau:

- Chuyển bệnh phẩm bằng máy chuyển tự động Leica TP - 1020 (hãng Leica Biosystems của Đức): dùng cồn loại bỏ nước, dùng xylen để loại cồn, đồng thời xylen là dung môi hòa tan paraffin để ngấm đều trong bệnh phẩm. Loại bỏ các thành phần nước trong mô làm lấp đầy các khoảng trống, tạo ra khối tổ chức đủ chắc, đồng nhất để đúc paraffin.
- Đúc nén (bloc): Mỗi mảnh bệnh phẩm da được đặt vào khuôn và đổ paraffin còn đang nóng chảy vào khuôn. Các mảnh bệnh phẩm diện cắt da được đúc trong khối nén riêng bằng máy Shandom của Mỹ;
- Cắt mảnh: Bệnh phẩm được cắt thành các lát mỏng bằng máy Thermo Scientific HM - 315 của Mỹ, lát cắt dày từ 2 - 4 μ m;
- Dán lát cắt bệnh phẩm lên lam kính và sấy khô tiêu bản bằng máy Leica CM - 1950 (hãng Leica Biosystems của Đức);
- Nhuộm tiêu bản: tất cả các lát cắt trên phiến kính của bệnh phẩm đều được nhuộm bằng phương pháp nhuộm HE (Hematoxylin - Eosin) và PAS (Periodic acid - Schiff).

Nhuộm HE bằng máy tự động Leica Autostainer XL - Đức theo các bước:

1. Tẩy paraffin trong 3 bể toluen (hoặc xylen, xytol): mỗi bể 5 phút
2. Qua bốn bể cồn 100⁰ - 95⁰ - 80⁰ - 70⁰, mỗi bể nhúng 15 lần: 5 - 10 phút
3. Rửa nước cất, nhúng 15 lần: 2 - 5 phút
4. Nhuộm nhân bằng Hematoxylin Harris: 5 - 10 phút
5. Rửa nước chảy: 2 - 5 phút

6. Kiểm tra màu sắc của nhân qua kính hiển vi (nếu đậm sẽ tẩy nhẹ bằng cồn axít): 10 - 20 giây.

7. Rửa nước chảy: 1 phút

8. Làm xanh trong dung dịch Lithium cacbonat bão hòa: 1 phút

9. Rửa nước chảy: 1 phút

10. Nhuộm Eosin 1%: 1 - 2 phút

11. Rửa nước chảy: 30 giây

12. Biệt hóa trong hai bể cồn 95^0 - 100^0 , mỗi bể 15 lần nhúng: 1 phút

13. Qua 3 bể toluen bể 1 và 2: nhúng 15 lần, bể 3: 5 - 10 phút.

14. Gắn bôm Canada.

Nhuộm PAS bằng máy tự động Leica Autostainer XL - Đúc theo các bước:

1. Tẩy paraffin trong 3 bể toluen (hoặc xylen, xytol): mỗi bể 5 phút

2. Qua bốn bể cồn 100^0 - 95^0 - 80^0 - 70^0 , mỗi bể nhúng 15 lần: 5 - 10 phút

3. Ngâm trong nước cất: 10 phút

4. Oxy hóa trong axit periodic 1%: 10 phút

5. Rửa nước chảy: 5 - 10 phút rồi cho vào nước cất

6. Ngâm trong thuốc thử Schiff: 15 - 30 phút.

7. Rửa nước chảy: 5 - 10 phút rồi cho vào nước cất

8. Nhuộm Hemalun Mayer: 5 phút.

9. Rửa nước chảy: 30 giây

10. Biệt hóa trong hai bể cồn 95^0 - 100^0 , mỗi bể 15 lần nhúng: 1 phút

11. Qua 3 bể toluen bể 1 và 2: nhúng 15 lần, bể 3: 5 - 10 phút.

12. Gắn bôm Canada.

Bước 4: Đọc tiêu bản trên kính hiển vi quang học.

Đọc và phân tích kết quả trên kính hiển vi quang học Nikon Eclipse Ci với các vật kính có độ phóng đại 4x, 10x, 20x, 40x và 100x, kèm camera Bino Photo, có kết nối với máy tính để phân tích kết quả, chụp ảnh và lưu dữ liệu.

Các tổn thương cơ bản trên tiêu bản mô bệnh học được đọc và phân tích kết quả theo các đặc điểm hình thái sau:

*** Các tổn thương thượng bì:**

- Độ dày của lớp thượng bì: độ dày lớp thượng bì thay đổi khi bị mất lớp sừng hoặc lớp sừng bị teo đi, kèm theo một hoặc nhiều tổn thương khác như hiện tượng xốp bào, thoái hóa lỏng lớp đáy, hiện tượng ly gai, bọt nước trong thượng bì,...

- Hoại tử thượng bì: rải rác hoặc toàn bộ

- Thể bắt màu hồng đồng nhất trong thượng bì (thể Civatte)

- Lớp sừng bình thường: gồm những tế bào dẹt không nhân và các bào quan bên trong, xếp thành từng lớp. Có khoảng 14 - 16 lớp tế bào sừng và mỗi lớp dày khoảng 1µm. Cấu trúc tế bào sừng gồm những sợi keratin và các chất gian sợi là filaggrin, màng bào tương dày.

- Hiện tượng ly gai: các tế bào gai mất sự kết dính với nhau do thoái hóa các cầu nối nguyên sinh chất hoặc do sự sai sót trong quá trình tạo cầu nối nguyên sinh chất. Giữa các tế bào bị phá vỡ cấu trúc của các desmosome.

- Thoái hóa lỏng lớp đáy: là một loại thoái hóa do sự tích tụ nước trong nguyên sinh chất của các tế bào đáy, làm cho các tế bào đáy bị hốc hóa nguyên sinh chất.

- Xốp bào: là hiện tượng phù các khoảng gian bào giữa các tế bào gai làm cho khoảng cách giữa chúng xa nhau ra và có thể nhìn rõ các cầu nối nguyên sinh chất.

- Bọt nước dưới thượng bì hoặc trong thượng bì (dưới lớp sừng hoặc trên lớp đáy).

*** Các tổn thương lớp trung bì:**

- Trung bì nông phù nề: là hiện tượng phù nguyên sinh chất của các tế bào. Tùy theo mức độ phù có thể tạo thành mụn nước hay bọt nước.

- Xâm nhập viêm lympho quanh các huyết quản của trung bì nông.
- Xâm nhập các tế bào viêm khác: bạch cầu trung tính, bạch cầu ái toan [2, 95, 96].

c. Các bước thực hiện kỹ thuật hoá mô miễn dịch:

Xét nghiệm biểu lộ dấu ấn CD3, CD4 và CD8 bằng kỹ thuật HMMD được thực hiện tại trung tâm Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Bạch Mai. Đọc và phân tích kết quả HMMD bởi PGS. TS. Nguyễn Văn Hưng.

Chọn những tiêu bản có mô bệnh đủ lớn, không bị hoại tử quá nhiều được xác định trên nhuộm HE được nhuộm HMMD theo quy trình chuẩn.

Nguyên lý của kỹ thuật: Sử dụng các KT đơn dòng phát hiện các KN đặc hiệu có trong các mảnh cắt mô đã chuyển đúc trong paraffin.

Thiết bị, dụng cụ và hóa chất :

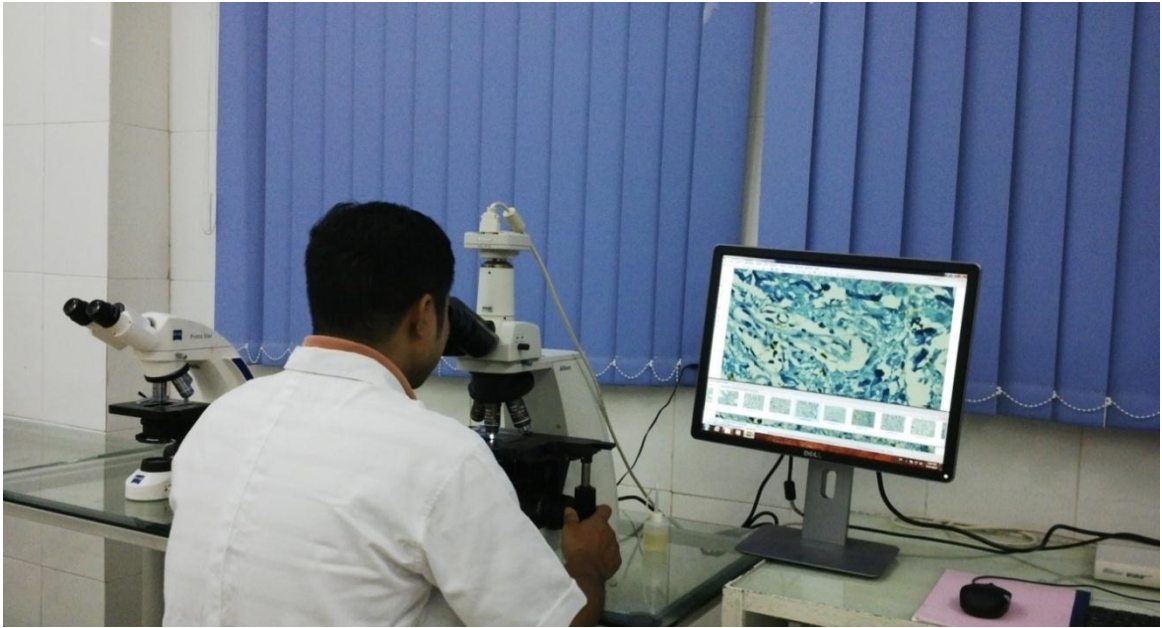
- Các máy móc, thiết bị, dụng cụ và hóa chất phục vụ cho việc xử lý mô và làm tiêu bản mô bệnh học.
- Các kháng thể và hoá chất: KT kháng CD3, CD4 và CD8 là các KT đơn dòng được sản xuất bởi hãng CELL MARQUE, Mỹ; dung dịch bộc lộ KN, dung dịch rửa tiêu bản Tris Bufer Saline (TBS), dung dịch Envision + Dualink System Peroxidase, Diamino - Benzidin (DAB) của hãng Dako Cytomation (Đan Mạch). Nồng độ pha loãng KT và quy trình nhuộm theo hướng dẫn của nhà sản xuất đối với từng loại KT.

Đặc điểm KT thứ nhất và bộ kit hoá chất xét nghiệm như sau:

Bảng 2.3: Đặc điểm kháng thể sử dụng trong nghiên cứu

Loại KT	Mã KT	Số lô	Bản chất	Nguồn gốc	Độ pha loãng	Quy cách đóng gói
CD3	MRQ-39	103R-94	IgG ₁	Thỏ	1:100-1:500	0,1ml/lọ
CD4	SP35	104R-14	IgG	Thỏ	1:25-1:100	0,1ml/lọ
CD8	C8/144B	108M-94	IgG ₁ /K	Chuột	1:25-1:100	0,1ml/lọ

Phương tiện để đọc và phân tích kết quả trên kính hiển vi quang học Nikon Eclipse Ci với các vật kính có độ phóng đại 10x, 20x, 40x và 100x, kèm camera Bino Photo, có kết nối với máy tính để phân tích kết quả, chụp ảnh và lưu dữ liệu.



Hình 2.3: Chụp ảnh HMMD trên kính hiển vi có gắn camera

Phương pháp nhuộm: phương pháp Avidin - Biotin - Complex (A-B-C).

Các bước tiến hành như sau :

Bước 1: Chuẩn bị khối nén

Bước 2: Chuẩn bị lam kính (chuyên dụng cho HMMD)

Bước 3: Cắt tiêu bản, các tiêu bản dùng cho nhuộm HMMD phải được cắt mỏng, có độ dày từ 2 - 4 μ m.

Bước 4: Pha dung dịch đậm:

Dung dịch đậm TBS (Tris Buffer Saline), pH 7,2:

- Dung dịch A: dung dịch Tris-HCl đặc: pha loãng 65,55gr Tris trong 500ml nước cất trong chai đựng 1 lít. Thêm 35ml HCl đặc, lắc đều, điều chỉnh độ pH bằng dung dịch HCl 1M hoặc NaOH 1M, bảo quản ở 4°C trong tủ lạnh.

- Dung dịch B: Dung dịch NaCl đặc: hoà tan 90gr NaCl vào chai 1l (thêm nước vừa đủ, bảo quản ở 4°C trong tủ lạnh).
- Để có 1 lít dung dịch TBS sử dụng: trộn lẫn 100ml dung dịch A với 100ml dung dịch B, thêm nước cất vừa đủ, điều chỉnh lại độ pH bằng dung dịch HCl 1M hoặc NaOH 1M, bảo quản ở 4°C trong tủ lạnh.

Bước 5: Kỹ thuật bộc lộ KN (kỹ thuật phục hồi nhóm quyết định KN - Epitopes Retrieval Techniques) bằng nhiệt khi đun nóng qua lò vi sóng:

Đặt tiêu bản vào bể chứa dung dịch citrate đệm 6,0 cho vào lò vi sóng đun cách thủy. Đun nóng cho tới nhiệt độ trong bể đựng dung dịch đạt tới 90°C, bắt đầu tính giờ, thời gian trung bình là 5 phút. Sau đó để nguội, lấy tiêu bản ra ngoài và rửa bằng nước cất.

Bước 6: Khử hoạt động men peroxidase nội sinh:

- Pha dung dịch H₂O₂ 3%: hoà tan 50ml H₂O₂ 30% vào 450ml nước cất, lắc đều, cho vào chai có nút đậy, bảo quản ở 4°C trong tủ lạnh.
- Tiêu bản sau khi đã tẩy sạch paraffin được đặt trong dung dịch H₂O₂ trong 5 phút, ở nhiệt độ phòng, sau đó rửa trong nước cất 2 phút.
- Sau đó, tiêu bản được giữ sao cho không bị khô bằng cách luôn luôn duy trì một lớp nước mỏng trên tiêu bản.

Bước 7: Pha loãng KT

- Pha loãng KT theo nồng độ thích hợp (được ghi trên mỗi lọ KT) là một yếu tố hết sức quan trọng, ảnh hưởng tới kết quả của phương pháp nhuộm. Nếu pha đặc quá sẽ dẫn tới hiện tượng dương tính giả, nếu pha loãng quá sẽ dẫn tới âm tính giả.
- Dung dịch pha loãng KT có thể là dung dịch TBS trộn với 0,2% bovine serum albumin (albumin huyết thanh bò).

Các bước nhuộm hóa mô miễn dịch tại trung tâm Giải phẫu bệnh

1. Sấy khô tiêu bản có lát cắt ở tủ ấm 56°C: 12 giờ (qua đêm)

2. Tẩy paraffin: 10 phút
3. Nhúng nước cất: 5 phút
4. Tráng qua 3 bể dung dịch TBS: 5 phút
5. Bộc lộ KN bằng đun cách thủy trong lò vi sóng: 15 phút
6. Để nguội bằng nhiệt độ phòng: 45 phút
7. Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS (qua 2 bể, mỗi bể 5 phút): 10 phút
8. Ngâm qua oxy già (qua 2 bể, mỗi bể 5 phút): 10 phút
9. Rửa qua 2 bể nước cất: 2 phút
10. Ngâm qua 2 bể TBS: 5 phút
11. Ủ với KT thứ nhất: 40 phút
12. Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS (qua 2 bể): 10 phút
13. Ủ với KT thứ hai: 40 phút
14. Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS (qua 2 bể): 6 phút
15. Phủ dung dịch tạo màu DAB (Diamino Benzidine), lên màu nâu.
16. Ngâm tiêu bản trong nước cất
17. Nhuộm nhân bằng Hematoxylin: 3 - 5 phút
18. Rửa nước chảy: 3 - 5 phút
19. Khử bằng cồn, rồi qua xytol
20. Gắn bôm Canada

Lưu ý:

- Không được để các tiêu bản bị khô trong quá trình nhuộm
- Pha loãng KT ở nồng độ thích hợp tối ưu nhất
- Khử hoạt động của peroxidase nội sinh bằng H₂O₂ là một khâu rất quan trọng.
- Thời gian ủ với dung dịch tạo màu không nên kéo dài, dẫn đến hiện tượng nhuộm nền không đặc hiệu.
- Khi nhuộm luôn có các tiêu bản chứng (cả dương tính lẫn âm tính).

Độc kết quả hóa mô miễn dịch:

Các tiêu bản nhận định trên kính hiển vi quang học Nikon Eclipse Ci với các vật kính có độ phóng đại 10x, 20x, 40x và 100x, kèm camera Bino Photo, có kết nối với máy tính để phân tích kết quả, chụp ảnh và lưu dữ liệu.

Trên tiêu bản HMMD đã nhuộm bộc lộ dấu ấn CD3, CD4 và CD8 (180 tiêu bản), ở vật kính có độ phóng đại 40x, với mỗi tiêu bản tiến hành chụp 3 ảnh theo các lớp mô học da.

Trên các hình ảnh chụp được (540 ảnh), tiến hành đếm số lượng tế bào dương tính bắt màu nâu vàng (màu hiển thị của các dấu ấn CD3, CD4 và CD8) bằng phần mềm imageJ, đồng thời đánh giá mức độ bắt màu của KN. Số lượng tế bào dương tính bắt màu của mỗi KN được xác định bằng giá trị trung bình trên 3 ảnh chụp được, đếm số tế bào dương tính bắt màu theo các lớp mô học của da: thượng bì, trung bì và hạ bì, sau đó tính tổng số tế bào dương tính trên ảnh chụp.

Trên các hình ảnh, các tế bào bắt màu dương tính được đếm bằng 2 lần độc lập. Khi đếm lại, nghiên cứu sinh không được biết kết quả của lần đếm thứ nhất. Các trường hợp khó và không thống nhất giữa hai lần đọc kết quả đều được hội chẩn của tập thể các bác sỹ Trung tâm Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Bạch Mai.

Đánh giá kết quả:

Dương tính với biểu lộ CD3, CD4, CD8: biểu hiện bằng màu nâu vàng của màng tế bào lympho khi cho KT kháng CD3, CD4 và CD8. Đánh giá kết quả dựa trên 2 yếu tố:

1. Đánh giá trên số lượng tế bào dương tính biểu lộ CD3, CD4 và CD8

Nghiên cứu của Caproni và cộng sự bằng phương pháp đếm số lượng tế bào dương tính của kháng nguyên CD4, CD8, yếu tố Fas (CD95), FasL, CD40 và CD40L trên các ảnh chụp có độ phóng đại x250 (vật kính 25x) của

tiêu bản nhuộm HMMD tổn thương da của bệnh nhân SJS/TEN do dị ứng thuốc, đánh giá kết quả của sự xuất hiện của KN như sau:

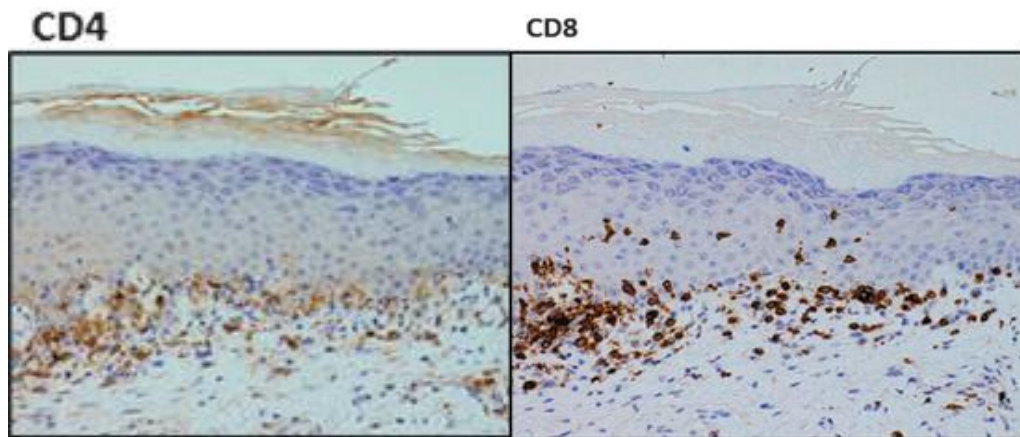
- Mức độ yếu: 0 - 15 tế bào
- Mức độ vừa: 16 - 30 tế bào
- Mức độ mạnh: trên 30 tế bào [20].

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện bằng cách đếm số lượng tế bào dương tính bắt màu của CD3, CD4 và CD8 trên các ảnh chụp có độ phóng đại x400 (vật kính 40x), đánh giá kết quả sự xuất hiện của KN như sau:

- Mức độ yếu: 0 - 10 tế bào
- Mức độ vừa: 11 - 20 tế bào
- Mức độ mạnh: trên 20 tế bào

2. Đánh giá qua mức độ bắt màu của kháng nguyên trên tiêu bản HMMD

- Mức độ bắt màu nhiều (đậm màu)
- Mức độ bắt màu vừa (vừa màu)
- Mức độ bắt màu ít (nhạt màu)



Hình 2.4: Hình ảnh biểu lộ CD4 và CD8 của bệnh nhân có hội chứng SJS do dị ứng thuốc [23]

2.2.6. Sai số và cách khắc phục sai số

- Có thể gặp sai số trong quá trình thu thập số liệu, sai số phép đo, sai số nhớ lại của bệnh nhân.

Cách khắc phục sai số: thăm khám lâm sàng, khai thác kỹ tiền sử, bệnh sử, đánh giá mức độ bệnh dựa trên thang điểm SCORTEN, sinh thiết da đúng vị trí, cố định bệnh phẩm và thực hiện phương pháp nhuộm mô bệnh học, hóa mô miễn dịch theo đúng quy chuẩn với đầy đủ các bước và thời gian thực hiện, làm sạch số liệu trước khi xử lý.

2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU

Các số liệu nghiên cứu được xử lý bằng phương pháp toán thống kê y học, sử dụng chương trình Epi-info 6.2 và SPSS 15.0 (tổ chức y tế thế giới). Tính trung bình, phương sai, độ lệch chuẩn, tỷ lệ, khi so sánh dùng test Student hoặc test " χ^2 ". Ý nghĩa thống kê đạt được khi giá trị của $p < 0,05$.

Tính tỷ suất chênh hay nguy cơ tương đối, OR (Odds Ratio): Tỷ suất chênh được sử dụng để đo mối liên quan giữa hai biến nhị phân và định tính; đánh giá mối liên quan giữa yếu tố phơi nhiễm và bệnh, theo công thức: $OR = ad/bc$. Trong đó: a, b, c và d là các giá trị hay tỷ lệ phần trăm được xác định theo bảng 2.3 như sau:

Bảng 2.4: Nguy cơ tương đối

Phơi nhiễm	Tình trạng bệnh	
	Có	Không
Có	a	b
Không	c	d

Khoảng tin cậy của OR được xác định là 95% CI (Confident Interval). Khi khoảng tin cậy không chứa giá trị 1 hoặc khi giá trị p của test " χ^2 " nhỏ hơn mức ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), ta có thể kết luận là giá trị OR thu được có ý nghĩa thống kê [15].

2.4. KHÍA CẠNH ĐẠO ĐỨC CỦA NGHIÊN CỨU

Tất cả các hoạt động tiến hành trong nghiên cứu này đều tuân thủ qui định và nguyên tắc chuẩn mực về đạo đức nghiên cứu y sinh học của Việt Nam và quốc tế. Các hoạt động nghiên cứu hầu như không gây nguy hiểm và các nguy cơ cho đối tượng nghiên cứu. Tất cả các đối tượng nghiên cứu tự nguyện tham gia vào nghiên cứu sau khi được tư vấn đầy đủ. Các số liệu y học mang tính cá nhân trong nghiên cứu được đảm bảo nguyên tắc bí mật. Các số liệu mang tính cá nhân không được công bố trong các báo cáo ở báo chí, kể cả báo khoa học mang tính phổ biến công cộng.

Đây là nghiên cứu mô tả, không có can thiệp do đó không ảnh hưởng đến tiến độ điều trị của bệnh nhân. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu tại Trung tâm Dị ứng - MDLS, Bệnh viện Bạch Mai với sự đồng ý của Trung tâm và Bệnh viện. Chúng tôi cam kết tiến hành nghiên cứu với tinh thần trung thực, giữ bí mật thông tin về bệnh nhân.

Đạo đức của nghiên cứu được thông qua tại hội đồng khoa học trong quá trình thông qua đề cương nghiên cứu tại trường Đại học Y Hà Nội.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

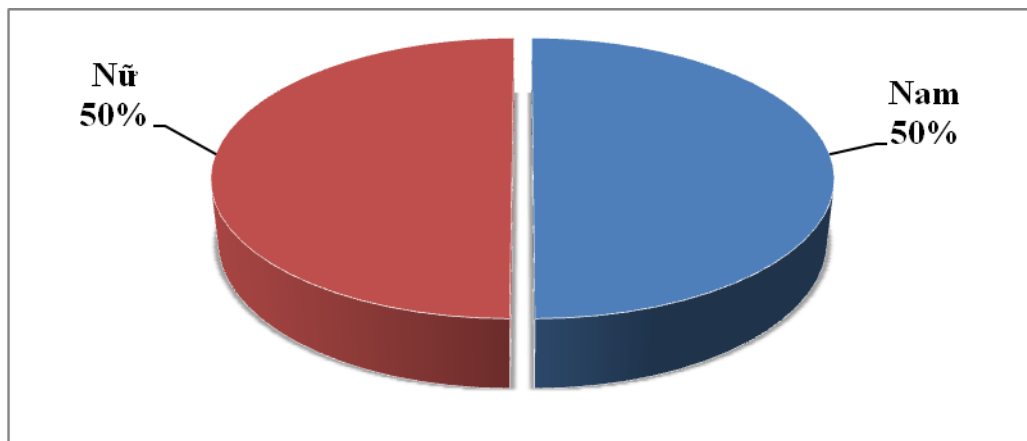
3.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi, giới

Bảng 3.1: Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhóm bệnh	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
Tuổi							
< 30 tuổi	7	13,5	2	25,0	9	15,0	
30 – 39 tuổi	10	19,2	1	12,5	11	18,3	
40 – 49 tuổi	11	21,2	1	12,5	12	20,0	0,68
50 – 59 tuổi	13	25,0	1	12,5	14	23,3	
≥ 60 tuổi	11	21,2	3	37,5	14	23,3	
Tổng	52	86,7	8	13,3	60	100,0	
Tuổi trung bình	46,9 ± 15,0		49,9 ± 21,7		47,3 ± 15,8		0,63

Nhận xét:

Trong 60 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, có 52 bệnh nhân SJS chiếm 86,7% và 8 bệnh nhân TEN chiếm 13,3%. Bệnh nhân có tuổi thấp nhất là 11 tuổi, cao nhất 79 tuổi, tuổi trung bình $47,3 \pm 15,8$. Tuổi trung bình của các bệnh nhân TEN cao hơn SJS, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nhóm tuổi mắc bệnh nhiều nhất từ 60 tuổi trở lên chiếm 23,3%.



Biểu đồ 3.1: Phân bố bệnh nhân theo giới tính

Nhận xét:

Trong số 60 bệnh nhân nghiên cứu, có 30 bệnh nhân nam và 30 bệnh nhân nữ, tỷ lệ nam/nữ = 1/1.

3.1.2. Phân bố bệnh nhân theo trình độ văn hóa, nghề nghiệp**Bảng 3.2: Phân bố bệnh nhân theo trình độ văn hóa**

STT	Trình độ văn hóa	Số người	Tỷ lệ %
1	Đại học và sau đại học	4	6,7
2	Cao đẳng và trung học chuyên nghiệp	7	11,7
3	Trung học phổ thông	22	36,7
4	Trung học sơ sở	12	20,0
5	Tiểu học	7	11,7
6	Không học	8	13,3
	Tổng	60	100,0

Nhận xét:

Phần lớn các bệnh nhân nghiên cứu có trình độ văn hóa không quá trung học phổ thông (81,6%). Chỉ có 6,7% bệnh nhân có trình độ đại học hoặc sau đại học.

Bảng 3.3: Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp

STT	Nghề nghiệp	Số người	Tỷ lệ %
1	Cán bộ, công chức	6	10,0
2	Lao động chân tay (công nhân, nông dân)	36	60,0
3	Nghề khác (buôn bán, lái xe, nội trợ)	13	21,7
4	Nghỉ hưu	4	6,7
5	Học sinh	1	1,7
	Tổng	60	100,0

Nhận xét:

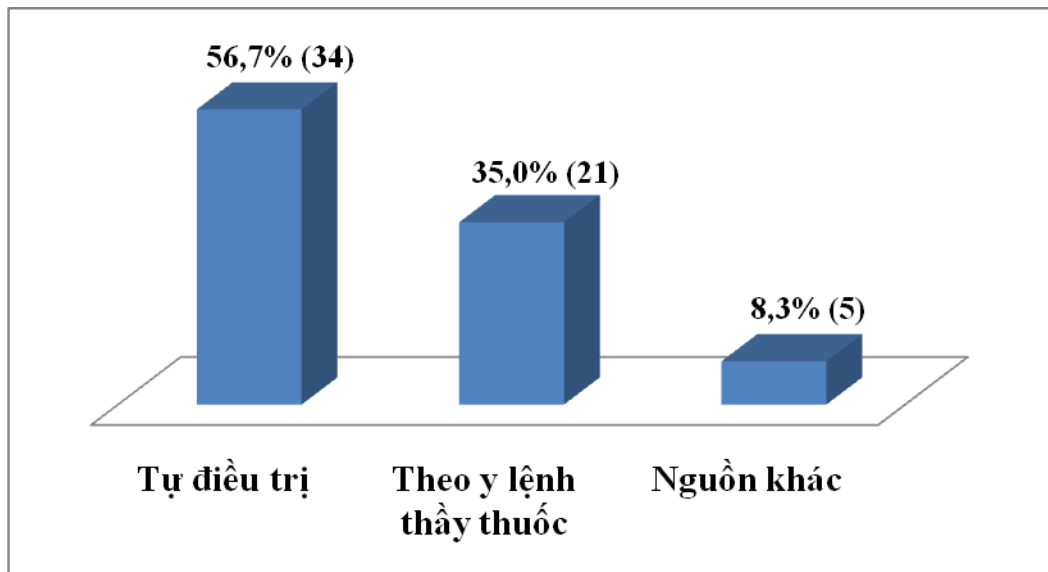
Phần lớn các bệnh nhân nghiên cứu có nghề nghiệp là lao động chân tay như công nhân, nông dân (60%), nghề khác chiếm 21,7%. Chỉ có 10% bệnh nhân là cán bộ, công chức nhà nước.

3.1.3. Phân bố bệnh nhân theo thuốc gây dị ứng**Bảng 3.4: Phân bố bệnh nhân theo lý do dùng thuốc**

STT	Lý do dùng thuốc	Số người	Tỷ lệ %
1	Bệnh cơ xương khớp	16	26,7
2	Bệnh thần kinh	16	26,7
3	Bệnh hô hấp	12	20,0
4	Bệnh tiêu hóa	6	10,0
5	Bệnh tiết niệu sinh dục	4	6,7
6	Bệnh tim mạch	1	1,7
7	Bệnh khác	5	8,3
	Tổng	60	100,0

Nhận xét:

Nguyên nhân bệnh nhân phải sử dụng thuốc hay gặp là do bị các bệnh cơ xương khớp (26,7%), các bệnh thần kinh (26,7%). Các nguyên nhân khác như bệnh tiêu hóa, tiết niệu sinh dục, tim mạch ít gặp hơn.



Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng thuốc theo người chỉ định

Nhận xét:

Số bệnh nhân tự ý sử dụng thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất (56,7%) so với các nguyên nhân khác. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,032$.

Bảng 3.5: Phân bố bệnh nhân theo đường dùng thuốc

STT	Đường dùng thuốc	Số người	Tỷ lệ %
1	Uống	56	93,3
2	Tiêm	3	5,0
3	Bôi	1	1,7
	Tổng	60	100,0

Nhận xét:

Hầu hết bệnh nhân sử dụng thuốc theo đường uống (93,3%), sử dụng bằng đường tiêm và bôi rất ít gặp.

3.1.4. Phân bố bệnh nhân theo lý do vào viện

Bảng 3.6: Phân bố bệnh nhân theo lý do vào viện

STT	Lý do vào viện	Số người	Tỷ lệ %
1	Ban đỏ + loét miệng	23	38,3
2	Ban đỏ + bọng nước trên da	9	15,0
3	Ban đỏ + ngứa da	9	15,0
4	Ban đỏ	7	11,7
5	Loét miệng	3	5,0
6	Ban đỏ + viêm kết mạc	2	3,3
7	Ban đỏ + sốt	2	3,3
8	Loét miệng + loét sinh dục	2	3,3
9	Ban đỏ + loét sinh dục	1	1,7
10	Bọng nước	1	1,7
11	Loét miệng + viêm kết mạc	1	1,7
	Tổng	60	100,0

Nhận xét:

Bệnh nhân vào viện vì lý do ban đỏ + loét miệng chiếm tỷ lệ cao nhất (38,3%), tiếp đến là do ban đỏ + bọng nước trên da (15,0%), ban đỏ + ngứa da (15,0%). Rất ít gặp bệnh nhân vào viện vì lý do ban đỏ + loét sinh dục, bọng nước hoặc loét miệng + viêm kết mạc (1,7%).

3.1.5. Phân bố bệnh nhân theo số loại thuốc sử dụng trước khi dị ứng

Bảng 3.7: Phân bố bệnh nhân theo số loại thuốc sử dụng trước khi dị ứng

	Số loại thuốc	Số người	Tỷ lệ %
1	1 loại	49	81,7
2	2 loại	7	11,7
3	3 loại	2	3,3
4	4 loại	1	1,7
5	5 loại	1	1,7
	Tổng	60	100,0

Nhận xét:

Phần lớn bệnh nhân sử dụng 1 loại thuốc đã bị dị ứng, chiếm tỷ lệ 81,7%; tiếp đến dùng 2 loại thuốc chiếm 11,7%. Rất ít gặp bệnh nhân dùng 4 hoặc 5 loại thuốc.

3.1.6. Các loại thuốc gây dị ứng

Bảng 3.8: Các thuốc gây ra hội chứng SJS và TEN

STT	Các thuốc	Số người	Tỷ lệ %
1	Allopurinol	13	21,7
2	Thuốc đông y	13	21,7
3	Tegretol	12	20,0
4	Cephalexin	3	5,0
5	Ciprobay 500mg	3	5,0
6	Biseptol 480mg	3	5,0
7	Paracetamol	2	3,3
8	Vitamin 3B	2	3,3
9	Furosemid	2	3,3
10	Alphachymotripsin	2	3,3

11	Amoxicillin	1	1,7
12	Ampicilin	1	1,7
13	Zinnat	1	1,7
14	Cefdinir 100mg	1	1,7
15	Ceftriaxone	1	1,7
16	Cephaclor	1	1,7
17	Ceftazidime	1	1,7
18	Tavanic	1	1,7
19	Efferalgan	1	1,7
20	Colchicine	1	1,7
21	Haloperidol	1	1,7
22	Lamotrigine	1	1,7
23	Plendil	1	1,7
24	Amlordipin	1	1,7
25	Dopegyt	1	1,7
26	Pantoloc	1	1,7
27	Medexa	1	1,7
28	Vitamin B1	1	1,7
29	Vitamin C	1	1,7
30	Vitamin E	1	1,7
31	Acetylcystein	1	1,7
32	Kem bôi điều trị bồng	1	1,7
33	Cloroxit	1	1,7
	Tổng	60	100,0

Nhận xét:

Có 33 thuốc được xác định là nguyên nhân gây dị ứng, hay gặp nhất là thuốc hạ axit Uric máu allopurinol chiếm tỷ lệ 21,7%; thuốc đông y chiếm

21,7%; tiếp đến là thuốc chống động kinh tegretol chiếm 20,0%. Các thuốc còn lại như cephalixin, ciprobay, biseptol, paracetamol,...chiếm tỷ lệ rất thấp.

Bảng 3.9: Các nhóm thuốc gây ra hội chứng SJS và TEN

STT	Nhóm thuốc	Số người	Tỷ lệ %
1	Kháng sinh	18/60	30,0
2	Chống động kinh	14/60	23,3
3	Thuốc điều trị Gout	14/60	23,3
4	Thuốc đông y	13/60	21,7
5	Vitamin	5/60	8,3
6	Hạ huyết áp	3/60	5,0
7	Hạ sốt	3/60	5,0
8	Chống viêm, giảm phù nề	3/60	5,0
9	Lợi tiểu	2/60	3,3
10	Corticosteroid	1/60	1,7
11	Thuốc điều trị dạ dày	1/60	1,7
12	Thuốc bôi điều trị bỏng	1/60	1,7

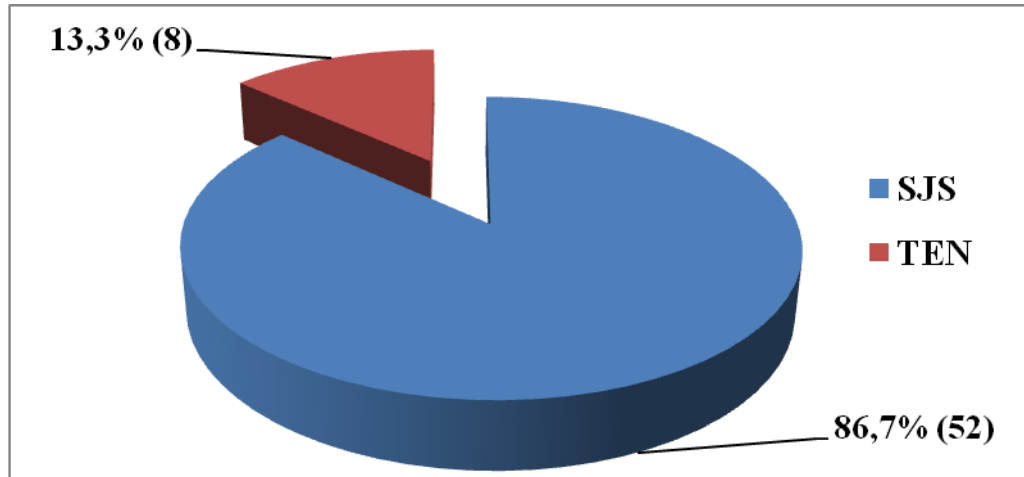
Nhận xét:

Có 12 nhóm thuốc được xác định là nguyên nhân gây dị ứng, hay gặp nhất là nhóm kháng sinh chiếm tỷ lệ 30,0%; tiếp đến là nhóm thuốc chống động kinh và nhóm hạ axit Uric máu cùng chiếm tỷ lệ 23,3%, thuốc đông y 21,7%. Ngay cả thuốc chống dị ứng corticosteroid cũng gây dị ứng, chiếm tỷ lệ rất thấp 1,7%.

3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng chung

3.2.1.1. Tỷ lệ bệnh nhân SJS và TEN trong nghiên cứu



Biểu đồ 3.3: Tỷ lệ bệnh nhân SJS và TEN

Nhận xét:

Trong số 60 bệnh nhân nghiên cứu có 52 bệnh nhân SJS chiếm tỷ lệ 86,7% và 8 bệnh nhân TEN chiếm tỷ lệ 13,3%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,000032$.

3.2.1.2. Đặc điểm về thời gian xuất hiện triệu chứng dị ứng và nằm viện

Bảng 3.10: Thời gian xuất hiện triệu chứng dị ứng sau lần dùng thuốc đầu

Thời gian	Số người	Tỷ lệ %
< 1 ngày	4	6,7
1 – 7 ngày	25	41,7
8 - 14 ngày	17	28,3
15 - 28 ngày	11	18,3
> 28 ngày	3	5,0
Tổng	60	100,0
Thời gian trung bình (ngày)	10,4 ± 8,4	

Nhận xét:

Thời gian xuất hiện các triệu chứng dị ứng sau lần dùng thuốc đầu tiên chiếm tỷ lệ cao nhất là từ 1 - 7 ngày (41,7%), tiếp đến là từ 8 - 14 ngày chiếm 28,3%, từ 15 - 28 ngày chiếm 18,3%, trên 28 ngày chiếm 5%. Rất ít gặp bệnh nhân xuất hiện triệu chứng dị ứng trong vòng 1 ngày dùng thuốc (6,7%). Thời gian xuất hiện triệu chứng dị ứng sau lần dùng thuốc đầu tiên trung bình là $10,4 \pm 8,4$ ngày, nhanh nhất là 12 giờ, chậm nhất là 40 ngày.

Bảng 3.11: Số ngày điều trị nội trú của bệnh nhân SJS và TEN

Thời gian	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
≤ 14 ngày	35	67,3	2	25,0	37	61,7	0,030
> 14 ngày	17	32,7	6	75,0	23	38,3	
Thời gian nằm viện trung bình (ngày)	$13,3 \pm 5,0$		$19,6 \pm 6,8$		$14,1 \pm 5,6$		0,002

Nhận xét:

Phần lớn các bệnh nhân nghiên cứu có thời gian điều trị nội trú trong vòng 2 tuần, chiếm 61,7%. Các bệnh nhân TEN có thời gian điều trị trên 2 tuần chiếm 75% cao hơn so với bệnh nhân SJS là 32,7% ($p < 0,05$). Thời gian nằm viện trung bình của các bệnh nhân nghiên cứu là $14,1 \pm 5,6$ ngày. Các bệnh nhân TEN có thời gian nằm viện trung bình là $19,6 \pm 6,8$ ngày cao hơn các bệnh nhân SJS là $13,3 \pm 5,0$ ngày. Khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,01$.

3.2.1.3. Đặc điểm chỉ số SCORTEN của bệnh nhân SJS và TEN

Bảng 3.12: Đặc điểm chỉ số SCORTEN của bệnh nhân SJS và TEN

Điểm	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
0	12	23,1	0	0,0	12	20,0	
1	24	46,2	1	12,5	25	41,7	
2	12	23,1	4	50,0	16	26,7	
3	4	7,7	2	25,0	6	10,0	
4	0	0,0	1	12,5	1	1,7	
Tổng	52	100,0	8	100,0	60	100,0	
Trung bình	1,2 ± 0,9		2,4 ± 0,9		1,3 ± 1,0		0,001

Nhận xét:

Bệnh nhân nghiên cứu có điểm đánh giá mức độ nặng trên lâm sàng SCORTEN là 1 điểm chiếm tỷ lệ cao nhất là 41,7%, tiếp đến là 2 điểm chiếm 26,7%. Hiếm gặp bệnh nhân có điểm SCORTEN 4 điểm (1,7%).

Chỉ số SCORTEN của các bệnh nhân TEN ≥ 2 điểm chiếm 87,5% cao hơn so với SJS là 30,8% ($p < 0,001$). Giá trị SCORTEN trung bình của các bệnh nhân nghiên cứu là $1,3 \pm 1,0$ điểm. SCORTEN trung bình của các bệnh nhân TEN là $2,4 \pm 0,9$ điểm cao hơn SJS là $1,2 \pm 0,9$ điểm ($p = 0,001$).

Bảng 3.13: Liên quan giữa điểm SCORTEN với số ngày nằm viện

Tổn thương	< 2 điểm		≥ 2 điểm		OR	95%CI	p
	n	%	n	%			
≤ 14 ngày	25	67,6	12	52,2	1,9	0,7 - 5,6	0,179
> 14 ngày	12	32,4	11	47,8			
Tổng	37	100,0	23	100,0			

Nhận xét:

Bệnh nhân nghiên cứu có điểm SCORTEN ≥ 2 có thời gian nằm viện trên 2 tuần chiếm tỷ lệ 47,8% cao hơn không có ý nghĩa thống kê so với các bệnh nhân có SCORTEN dưới 2 điểm là 32,7%. Không tìm thấy mối liên quan giữa thời gian nằm viện (trên và dưới 2 tuần) và mức độ nặng của bệnh nhân qua chỉ số SCORTEN với OR = 1,9 và 95%CI: 0,7 - 5,6 (với $p > 0,05$).

3.2.2. Các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân SJS và TEN

3.2.2.1. Các triệu chứng toàn thân

Bảng 3.14: Các triệu chứng toàn thân của bệnh nhân SJS và TEN

Triệu chứng	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
Ngứa	51	98,1	8	100,0	59	98,3	0,867
Đau rát da	48	92,3	8	100,0	56	93,3	0,555
Ho, đau họng	46	88,5	8	100,0	54	90,0	0,407
Đau đầu, chóng mặt	33	63,5	7	87,5	40	66,7	0,047
Đái khó	28	53,8	6	75,0	34	56,7	0,048
Sốt	26	50,0	6	75,0	32	53,3	0,045
Choáng váng, khó chịu	19	36,5	7	87,5	26	43,3	0,009
Sợ ánh sáng	13	25,0	5	62,5	18	30,0	0,045
Buồn nôn, nôn	12	23,1	3	37,5	15	25,0	
Rối loạn tiêu hóa	3	5,8	2	25,0	5	8,3	
Khó thở	3	5,8	1	12,5	4	6,7	
Đau bụng	3	5,8	1	12,5	4	6,7	

Nhận xét:

Bệnh nhân nghiên cứu có triệu chứng ngứa gặp tỷ lệ cao nhất là 98,3%; tiếp đến là đau rát da chiếm 93,3%; ho và đau họng 90%; đau đầu chóng mặt 66,7%; đái khó 56,7%. Triệu chứng khó thở hoặc đau bụng rất ít gặp (6,7%).

Các bệnh nhân TEN có triệu chứng đau đầu, chóng mặt, đái khó, sốt, choáng váng, khó chịu, sợ ánh sáng gặp với tỷ lệ cao hơn các bệnh nhân SJS ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt giữa các bệnh nhân TEN và SJS về tỷ lệ gặp các triệu chứng ngứa, đau rát da, ho, đau họng, buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hóa, khó thở và đau bụng. Nhiệt độ sốt trung bình là của các bệnh nhân nghiên cứu là $38,6 \pm 0,5$ độ. Không có sự khác biệt về nhiệt độ sốt trung bình giữa các bệnh nhân TEN và SJS ($p > 0,05$).

3.2.2.2. Các tổn thương da

Bảng 3.15: Tổn thương da của bệnh nhân SJS và TEN

Triệu chứng	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
Tổn thương da “hình bia bắn”	46	88,5	4	50,0	50	83,3	0,021
Mụn nước	52	100,0	6	75,0	58	96,7	0,016
Bọng nước	37	71,2	8	100,0	45	75,5	0,044
Ban xuất huyết	52	100,0	8	100,0	60	100,0	1,0
Loét da	36	69,2	8	100,0	44	73,3	0,049
Nikolsky (+)	6	11,5	8	100,0	14	23,3	0,000

Nhận xét:

Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu có ban xuất huyết trên da. Tỷ lệ gặp mụn nước là 96,7%; tổn thương da “hình bia bắn” là 83,3%; bọng nước là 75,5%, loét da là 73,3%. Có 23,3% bệnh nhân có dấu hiệu Nikolsky (+).

Các bệnh nhân TEN có triệu chứng bọng nước, loét da gặp với tỷ lệ 100% cao hơn các bệnh nhân SJS ($p < 0,05$). Bệnh nhân SJS có tổn thương da “hình bia bắn”, mụn nước với tỷ lệ cao hơn bệnh nhân TEN ($p < 0,05$).

Dấu hiệu Nikolsky (+) ở bệnh nhân TEN là 100% cao hơn bệnh nhân SJS là 11,5%. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.2.2.3. Các tổn thương niêm mạc hốc tự nhiên

Bảng 3.16: Tổn thương niêm mạc các hốc tự nhiên

Triệu chứng	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
Tổn thương mắt	40	76,9	8	100,0	48	80,0	0,147
Loét miệng, họng	51	98,1	8	100,0	59	98,3	0,867
Loét sinh dục	28	53,8	6	75,0	34	56,7	0,233
Loét mũi	6	11,5	5	62,5	11	18,3	0,004
Loét tai	5	9,6	5	62,5	10	16,7	0,002
Loét hậu môn	5	9,6	6	75,0	11	18,3	0,000
Số hốc tự nhiên bị tổn thương	2,6 ± 0,6		4,8 ± 1,3		2,9 ± 1,0		0,000

Nhận xét:

Trong số các hốc tự nhiên bị tổn thương của bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ gặp cao nhất là loét miệng họng chiếm 98,3%, tiếp đến là tổn thương mắt 80%, loét sinh dục 56,7%, loét mũi và loét hậu môn gặp với tỷ lệ ngang nhau 18,3%; loét tai 16,7%.

Các bệnh nhân TEN có tổn thương mắt, miệng họng, sinh dục cao hơn so với bệnh nhân SJS, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tổn thương mũi, tai và hậu môn ở bệnh nhân TEN gặp với tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa so với các bệnh nhân SJS ($p < 0,01$).

Số hốc tự nhiên bị tổn thương trung bình của các bệnh nhân nghiên cứu là $2,9 \pm 1,0$ và của bệnh nhân TEN là $4,8 \pm 1,3$ cao hơn so với các bệnh nhân SJS là $2,6 \pm 0,6$ với $p < 0,001$.

3.2.3. Các triệu chứng cận lâm sàng của bệnh nhân SJS và TEN

3.2.3.1. Đặc điểm các chỉ số huyết học và CRP

Bảng 3.17: Các chỉ số về công thức máu, CRP

Chỉ số	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
Số lượng hồng cầu < $3,8 \times 10^{12}/l$	9	17,3	0	0,0	9	15,0	
Hemoglobin < 110 g/l	10	19,2	0	0,0	10	16,7	
Số lượng bạch cầu $\geq 10 \times 10^9/l$	22	42,3	2	28,6	24	40,7	
Số lượng bạch cầu < $4 \times 10^9/l$	3	5,8	1	12,5	4	6,7	
BCĐNTT $\geq 70\%$	26	50,0	1	12,5	27	45,0	
Số lượng tiểu cầu < $100 \times 10^9/l$	6	11,5	1	12,5	7	11,7	
CRP > 5 mg/l	47	90,4	7	87,5	54	90,0	0,593
CRP trung bình (mg/l)	54,0 \pm 50,6		63,1 \pm 89,2		55,2 \pm 56,2		0,672

Nhận xét:

Các bệnh nhân nghiên cứu có giảm số lượng hồng cầu trong máu chiếm tỷ lệ 15,0%, giảm Hemoglobin chiếm 16,7%. Có 40,7% bệnh nhân có tăng số lượng bạch cầu, trong đó BCĐNTT tăng chiếm 45,0%, ít gặp số lượng bạch cầu hạ (6,7%). Tỷ lệ giảm tiểu cầu của các bệnh nhân nghiên cứu là 11,7%.

Không tìm thấy sự khác biệt về sự thay đổi các chỉ số huyết học giữa các bệnh nhân SJS và TEN.

Có 90,0% các bệnh nhân nghiên cứu có phản ứng CRP > 5 mg/l. Giá trị CRP trung bình của các bệnh nhân nghiên cứu là 55,2 \pm 56,2mg/l; của bệnh nhân TEN là 63,1 \pm 89,2mg/l cao hơn không có ý nghĩa so với các bệnh nhân SJS là 54,0 \pm 50,6mg/l với p > 0,05.

3.2.3.2. Đặc điểm các chỉ số sinh hóa máu

Bảng 3.18: Các chỉ số về sinh hóa máu của bệnh nhân SJS và TEN

Chỉ số	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
GOT > 40 UI/l/37 ⁰ C	31	59,6	3	37,5	34	56,7	
GPT > 41 UI/l/37 ⁰ C	26	50,0	2	25,0	28	46,7	
Đường máu > 6,6 mmol/l	19	36,5	6	75,0	25	41,7	0,048
Axít Uric > 420 μ mol/l	17	32,7	2	25,0	19	31,7	
Cholesterol > 5,2 mmol/l	10	19,2	2	25,0	12	20,0	
Triglycerid > 2,3 mmol/l	14	26,9	1	12,5	15	25,0	
Ca ⁺⁺ < 1 mmol/l	1	1,9	0	0,0	1	1,7	
K ⁺ > 5 mmol/l	1	1,9	0	0,0	1	1,7	
K ⁺ < 3,5 mmol/l	14	26,9	0	0,0	14	23,3	

Nhận xét:

Trong số các chỉ số sinh hóa máu cơ bản của bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ gặp cao nhất là tăng GOT hơn giá trị bình thường chiếm 56,7%, tăng GPT chiếm 46,7%. Chỉ số GOT trung bình là $63,2 \pm 70,3$ UI/l/37⁰C và GPT trung bình là $74,3 \pm 127,5$ UI/l/37⁰C. Tỷ lệ tăng đường máu 41,7%, tăng axít Uric máu 31,7%. Rối loạn chuyển hóa Lipid chỉ gặp với tỷ lệ từ 20 - 25%. Thay đổi về điện giải đồ chủ yếu là K⁺ < 3,5 mmol/l chiếm tỷ lệ 23,3%.

Không thấy có sự khác biệt về sự thay đổi của phần lớn các chỉ số sinh hóa máu cơ bản giữa các bệnh nhân SJS và TEN. Tuy nhiên các bệnh nhân TEN có tỷ lệ tăng đường máu là 75,0% cao hơn có ý nghĩa so với các bệnh nhân SJS là 36,5% với $p < 0,05$.

3.2.3.3. Đặc điểm về một số chỉ số đánh giá chức năng thận

Bảng 3.19: Các chỉ số đánh giá chức năng thận

Chỉ số	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Ure máu > 7,5 mmol/l	15	28,8	1	12,5	16	26,7
Creatinin > 120 μ mol/l	10	19,2	0	0,0	10	16,7
Protein niệu > 0,3 g/l	7	13,5	2	25,0	9	15,0
Hồng cầu niệu \geq (+)	22	42,3	3	37,5	25	41,7

Nhận xét:

Các bệnh nhân nghiên cứu có hồng cầu niệu chiếm tỷ lệ cao nhất là 41,7%; tiếp đến là tăng ure máu chiếm 26,7%, tăng creatinin chiếm 16,7% và protein niệu gặp với tỷ lệ 15%.

3.2.4. Tỷ lệ tử vong của bệnh nhân SJS và TEN

3.2.4.1. Tỷ lệ tử vong

Bảng 3.20: Tỷ lệ tử vong của bệnh nhân SJS và TEN

Tình trạng	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
Khỏi	49	94,2	5	62,5	54	90,0	0,027
Tử vong	3	5,8	3	37,5	6	10,0	
Tổng	52	100,0	8	100,0	60	100,0	

Nhận xét:

Bệnh nhân SJS/TEN có tỷ lệ tử vong chung là 10%, trong đó tỷ lệ tử vong của các bệnh nhân SJS là 5,8% và của bệnh nhân TEN là 37,5%.

3.2.4.2. Nguyên nhân gây tử vong

Bảng 3.21: Nguyên nhân gây tử vong của bệnh nhân SJS và TEN

Nguyên nhân	SJS (n=3)	TEN (n=3)	Tổng
Suy thận cấp	3	1	4
Sốc nhiễm khuẩn	0	2	2
Tổng	3	3	6

Nhận xét:

Có 4/6 bệnh nhân SJS/TEN tử vong do suy thận cấp, 2/6 bệnh nhân tử vong do sốc nhiễm khuẩn.

Cả 3 bệnh nhân SJS đều tử vong do suy thận cấp. Có 2/3 bệnh nhân TEN tử vong do sốc nhiễm khuẩn; 1/3 bệnh nhân tử vong do suy thận cấp.

3.3. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC CỦA TỔN THƯƠNG DA

3.3.1. Đặc điểm các tổn thương ở lớp thượng bì

Bảng 3.22: Các tổn thương ở lớp thượng bì của bệnh nhân SJS và TEN

Tổn thương	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
Hoại tử thượng bì	48	92,3	8	100,0	56	93,3	0,555
Hoại tử thượng bì toàn bộ	32	61,5	8	100,0	40	66,7	0,030
Hoại tử thượng bì rải rác	16	30,8	0	0,0	16	26,7	
Độ dày thượng bì không bình thường	44	84,6	8	100,0	52	86,7	0,294
Lớp sừng không bình thường	37	71,2	8	100,0	45	75,0	0,044
Thẻ bất màu hồng đồng nhất trong thượng bì	36	69,2	8	100,0	44	73,3	0,049
Thoái hóa lỏng lớp đáy	47	90,4	7	87,5	54	90,0	0,593
Hiện tượng ly gai	29	55,8	5	62,5	34	56,7	0,515

Xốp bào	14	26,9	4	50,0	18	30,0	0,047
Bọng nước dưới thượng bì	40	76,9	8	100,0	48	80,0	0,147
Bọng nước trong thượng bì	14	26,9	0	0,0	14	23,3	

Nhận xét:

Có 93,3% bệnh nhân có tổn thương hoại tử thượng bì, trong đó hoại tử thượng bì toàn bộ là 66,7%, hoại tử thượng bì rải rác là 26,7%. Độ dày thượng bì không bình thường chiếm tỷ lệ 86,7%, lớp sừng không bình thường chiếm 75%. Thề bắt màu hồng đồng nhất trong thượng bì (thể civatte) chiếm 73,3%, thoái hóa lỏng lớp đáy là 90%, hiện tượng ly gai chiếm 56,7%, xốp bào 30,0%. Bọng nước xuất hiện ở tất cả các bệnh nhân, bọng nước dưới thượng bì chiếm 80%, trong thượng bì 23,3% (có 2 bệnh nhân có bọng nước cả trong và dưới thượng bì).

Các bệnh nhân TEN có tỷ lệ hoại tử thượng bì toàn bộ 100%, thề bắt màu hồng đồng nhất trong thượng bì (thể civatte) 100%, hiện tượng xốp bào chiếm 50,0% cao hơn có ý nghĩa so với các bệnh nhân SJS với $p < 0,05$.

Bảng 3.23: Liên quan giữa hiện tượng ly gai với xốp bào

Ly gai	Có (n=34)		Không (n=26)		OR	95%CI	p
	n	%	n	%			
Xốp bào							
Có	14	41,2	4	15,4	3,9	1,1 - 13,6	0,029
Không	20	58,8	22	84,6			
Tổng	34	100,0	26	100,0			

Nhận xét:

Hiện tượng ly gai có liên quan chặt chẽ với hiện tượng xốp bào. Các tổn thương ly gai có nguy cơ gây nên hiện tượng xốp bào gấp 3,9 lần các tổn thương khác với OR = 3,9 và 95%CI: 1,1 - 13,6 với $p < 0,05$.

Bảng 3.24: Liên quan giữa hiện tượng ly gai với hoại tử thượng bì

Ly gai Hoại tử thượng bì	Có (n=34)		Không (n=26)		OR	95%CI	p
	n	%	n	%			
Có	34	100,0	22	84,6	2,5	1,8 - 3,5	0,031
Không	0	0,0	4	15,4			
Tổng	34	100,0	26	100,0			

Nhận xét:

Hiện tượng ly gai có liên quan chặt chẽ với tổn thương hoại tử thượng bì. Tổn thương ly gai có nguy cơ gây hoại tử thượng bì gấp 2,5 lần các tổn thương khác với OR = 2,5 và 95%CI: 1,8 - 3,5 với $p < 0,05$.

3.3.2. Đặc điểm các tổn thương ở lớp trung bì**Bảng 3.25: Các tổn thương ở lớp trung bì của bệnh nhân SJS và TEN**

Tổn thương	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
Trung bì nông phù nề	15	28,8	3	37,5	18	30,0	0,450
Xâm nhập viêm lympho bào quanh các huyết quản của trung bì nông	52	100,0	8	100,0	60	100,0	1,0
Xâm nhập BCDNTT	3	5,8	2	25,0	5	8,3	
Xâm nhập bạch cầu ái toan	5	9,6	0	0,0	5	8,3	

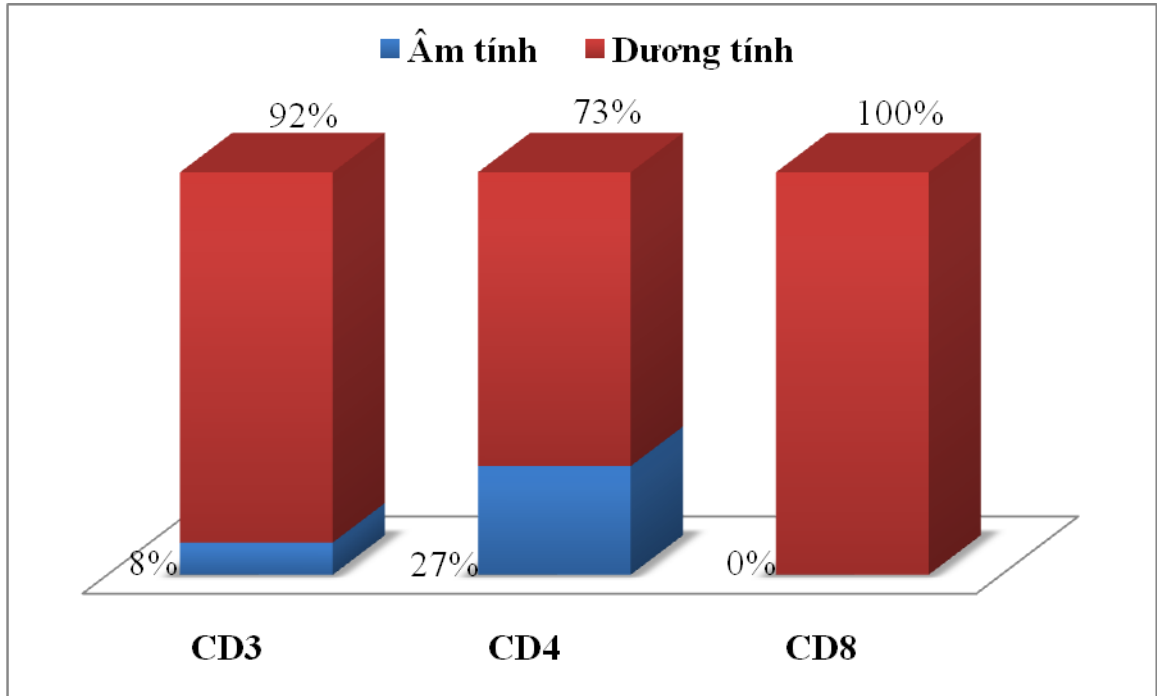
Nhận xét:

Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu đều có xâm nhập tế bào viêm lympho quanh các huyết quản của trung bì nông. 30% bệnh nhân có trung bì nông phù nề, tỷ lệ có xâm nhập BCDNTT và bạch cầu ái toan như nhau (8,3%).

Không thấy có sự khác biệt về các tổn thương ở lớp trung bì giữa các bệnh nhân SJS và TEN.

3.4. ĐẶC ĐIỂM HÓA MÔ MIỄN DỊCH CỦA TỔN THƯƠNG DA

3.4.1. Tỷ lệ và mức độ biểu lộ kháng nguyên CD3, CD4 và CD8

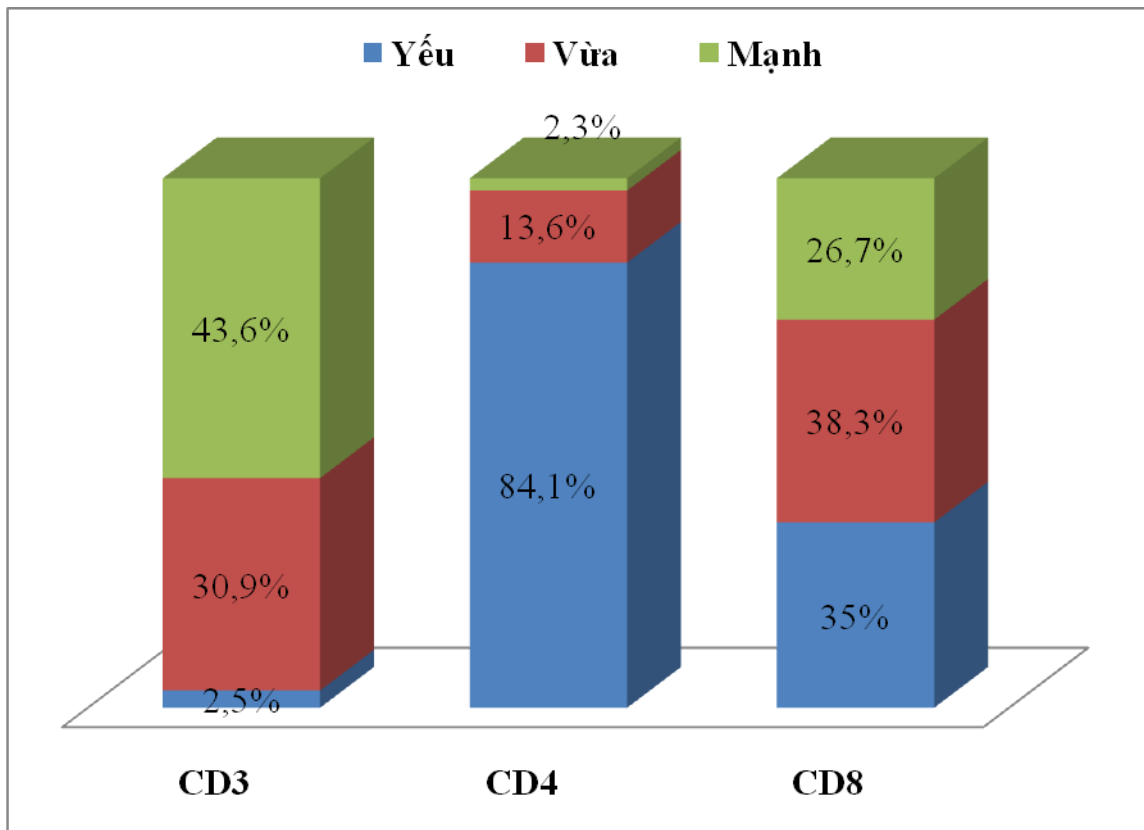


Biểu đồ 3.4: Biểu lộ kháng nguyên CD3, CD4 và CD8

Nhận xét:

Dấu ấn kháng nguyên CD8 xuất hiện trên tất cả các tổn thương da của bệnh nhân SJS và TEN (100%).

Tỷ lệ xuất hiện dấu ấn CD3 là 92,0%; CD4 là 73,0%.



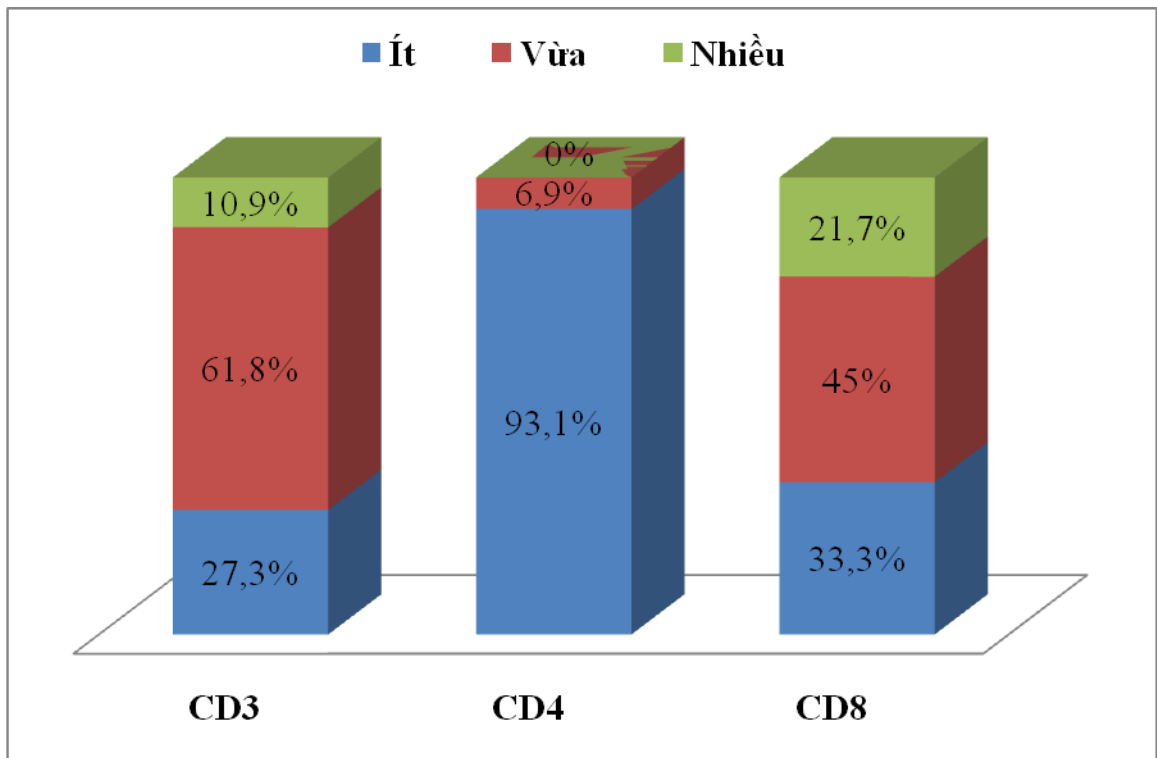
Biểu đồ 3.5: Mức độ biểu lộ theo số lượng tế bào CD3, CD4 và CD8

Nhận xét:

Dấu ấn kháng nguyên CD3 ở bệnh nhân SJS và TEN biểu lộ mức độ mạnh chiếm tỷ lệ cao nhất 43,6%, vừa 30,9% và yếu 2,5%.

Dấu ấn kháng nguyên CD4 biểu lộ mức độ yếu là chủ yếu 84,1%, vừa 13,6% và mạnh 2,3%.

Dấu ấn kháng nguyên CD8 biểu lộ đồng đều ở cả ba mức độ, trong đó tỷ lệ gặp cao nhất ở mức độ vừa 38,3%, yếu 35,% và mạnh 26,7%.



Biểu đồ 3.6: Mức độ biểu lộ theo sự bắt màu của CD3, CD4 và CD8
Nhận xét:

Dấu ấn CD3 bắt màu vừa chiếm tỷ lệ cao nhất 61,8%, ít 27,3% và nhiều 10,9%. Dấu ấn CD4 bắt màu ít là chủ yếu 93,1%. Dấu ấn CD8 bắt màu vừa chiếm tỷ lệ cao nhất là 45,0%, ít là 33,3% và nhiều là 21,7%.

3.4.2. Phân bố giá trị biểu lộ kháng nguyên CD3, CD4 và CD8

Bảng 3.26: Phân bố giá trị biểu lộ CD3, CD4 và CD8

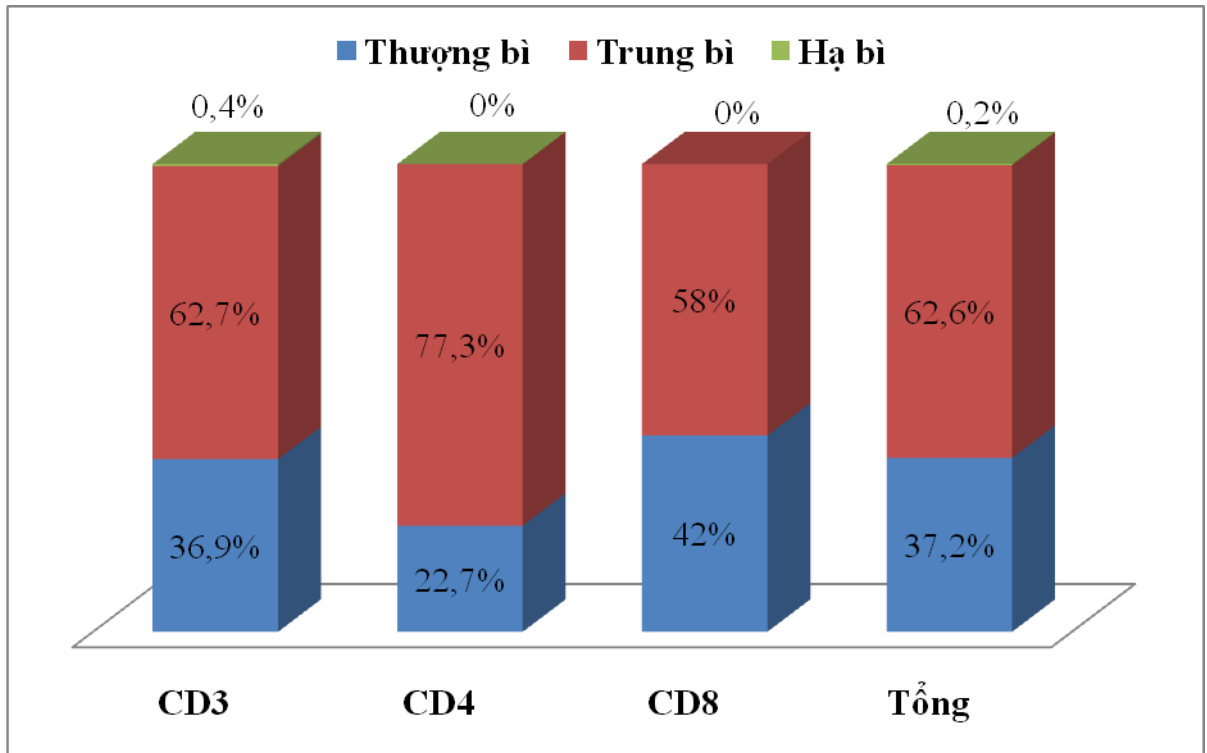
Kháng nguyên	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Tổng		p
	Tổng	Trung bình	Tổng	Trung bình	Tổng	Trung bình	
CD3	962	18,5 ± 13,4	113	14,1 ± 9,4	1075	17,9 ± 13,0	0,002
CD4	238	4,6 ± 5,5	18	2,3 ± 1,8	256	4,3 ± 5,2	0,009
CD8	783	15,1 ± 9,9	89	11,1 ± 9,4	872	14,5 ± 9,8	0,001

Nhận xét:

Giá trị biểu lộ của CD3 ở bệnh nhân SJS và TEN là $17,9 \pm 13,0$ tế bào/vi trường, của CD4 là $4,3 \pm 5,2$ tế bào/vi trường, CD8 là $14,5 \pm 9,8$ tế

bào/vi trường. Giá trị biểu lộ của CD3, CD4 và CD8 ở các bệnh nhân SJS cao hơn so với bệnh nhân TEN. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

3.4.3. Phân bố biểu lộ kháng nguyên CD3, CD4 và CD8 theo mô học da



Biểu đồ 3.7: Phân bố biểu lộ CD3, CD4 và CD8 theo mô học da

Nhận xét:

Tế bào biểu lộ kháng nguyên CD3, CD4 và CD8 tập trung chủ yếu ở lớp trung bì với các tỷ lệ tương ứng là 62,7%; 77,3% và 58,0%.

Tỷ lệ chung của 3 dấu ấn kháng nguyên ở lớp trung bì là 62,6%, thượng bì 37,2% và hạ bì 0,2%.

Bảng 3.27: Giá trị biểu lộ CD3, CD4 và CD8 theo mô học da

Vị trí KN	Thượng bì		Trung bì		p
	n	Trung bình	n	Trung bình	
CD3	397	6,6 ± 7,7	674	11,2 ± 12,1	0,000
CD4	58	1,0 ± 1,3	198	3,3 ± 4,9	0,000
CD8	366	6,1 ± 7,1	506	8,4 ± 8,3	0,000
Tổng	821	13,9 ± 11,8	1387	23,0 ± 20,4	0,000

Nhận xét:

Giá trị biểu lộ hay số tế bào dương tính của kháng nguyên CD3, CD4 và CD8 ở lớp trung bì cao hơn lớp thượng bì. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.28: Phân bố CD3, CD4 và CD8 của SJS và TEN theo mô học da

Kháng nguyên	Vị trí mô học da	SJS (n=52)		TEN (n=8)		p
		n	Trung bình	n	Trung bình	
CD3	Thượng bì	347	6,7 ± 8,1	50	6,3 ± 4,6	0,705
	Trung bì	611	11,8 ± 12,6	63	7,9 ± 8,3	0,004
CD4	Thượng bì	45	0,9 ± 1,2	13	1,6 ± 1,6	0,045
	Trung bì	193	3,7 ± 5,1	5	0,6 ± 1,4	0,000
CD8	Thượng bì	302	5,8 ± 6,9	64	8,0 ± 8,7	0,003
	Trung bì	481	9,2 ± 8,5	25	3,1 ± 3,6	0,000

Nhận xét:

Ở lớp thượng bì, giá trị biểu lộ của CD4 và CD8 ở các bệnh nhân SJS thấp hơn các bệnh nhân TEN, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Giá trị biểu lộ của CD3 ở bệnh nhân SJS và TEN là tương đương.

Ở lớp trung bì, giá trị biểu lộ của CD3, CD4 và CD8 ở các bệnh nhân SJS đều cao hơn bệnh nhân TEN, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

3.4.4. Liên quan giữa HMMD và mô bệnh học

Bảng 3.29: Liên quan giữa HMMD và hoại tử thượng bì

Mô bệnh học HMMD	Chưa hoại tử (n=4)		Có hoại tử (n=56)		p
	Tổng	Trung bình	Tổng	Trung bình	
CD3	106	26,5 ± 14,0	969	17,3 ± 12,8	0,003
CD4	24	6,0 ± 3,2	232	4,1 ± 5,3	0,009
CD8	58	14,5 ± 2,9	814	14,5 ± 10,2	1,0

Nhận xét:

Giá trị biểu lộ CD3 và CD4 ở các bệnh nhân chưa có tổn thương hoại tử thượng bì lớn hơn ở các bệnh nhân đã có tổn thương thượng bì ($p < 0,01$). Biểu lộ CD8 ở các bệnh nhân có và chưa có tổn thương hoại tử thượng bì là như nhau với $p > 0,05$.

Bảng 3.30: Liên quan giữa HMMD và hoại tử thượng bì toàn bộ

Mô bệnh học HMMD	Hoại tử rải rác (n=16)		Hoại tử toàn bộ (n=40)		p
	Tổng	Trung bình	Tổng	Trung bình	
CD3	308	19,3 ± 13,7	767	17,4 ± 12,8	0,042
CD4	89	5,6 ± 5,8	167	3,8 ± 5,0	0,010
CD8	288	18,0 ± 12,0	584	13,3 ± 8,9	0,000

Nhận xét:

Giá trị biểu lộ CD3, CD4 và CD8 ở các bệnh nhân có tổn thương hoại tử thượng bì rải rác lớn hơn các bệnh nhân có tổn thương thượng bì toàn bộ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.31: Liên quan giữa HMMD và hiện tượng ly gai

Mô bệnh học HMMD	Ly gai (n=34)		Không ly gai (n=26)		p
	Tổng	Trung bình	Tổng	Trung bình	
CD3	556	16,4 ± 13,0	519	20,0 ± 12,9	0,000
CD4	124	3,6 ± 4,5	132	5,1 ± 6,0	0,013
CD8	449	13,2 ± 10,9	423	16,2 ± 8,2	0,000

Nhận xét:

Giá trị biểu lộ CD3, CD4 và CD8 các bệnh nhân không có hiện tượng ly gai có giá trị lớn hơn ở các bệnh nhân có tổn thương này. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.4.5. Liên quan giữa HMMD và yếu tố tiên lượng bệnh**Bảng 3.32: Liên quan giữa HMMD và SCORTEN**

SCORTEN HMMD	< 2 điểm (n=37)		≥ 2 điểm(n=23)		p
	Tổng	Trung bình	Tổng	Trung bình	
CD3	645	17,4 ± 13,8	430	18,7 ± 11,9	0,180
CD4	176	4,8 ± 5,9	80	3,5 ± 3,8	0,034
CD8	586	15,8 ± 10,1	286	12,4 ± 9,3	0,000

Nhận xét:

Giá trị biểu lộ CD4 và CD8 ở các bệnh nhân có SCORTEN < 2 điểm lớn hơn các bệnh nhân SCORTEN ≥ 2 điểm với $p < 0,05$.

Giá trị biểu lộ CD3 không khác biệt ở các bệnh nhân SCORTEN < 2 điểm và ≥ 2 điểm với $p > 0,05$.

Bảng 3.33: Liên quan giữa HMMD và tử vong

Tình trạng HMMD	Tử vong (n=6)		Khởi bệnh (n=54)		P
	Tổng	Trung bình	Tổng	Trung bình	
CD3	137	22,8 ± 12,8	938	17,4 ± 13,0	0,000
CD4	19	3,2 ± 3,3	237	4,4 ± 5,4	0,227
CD8	44	7,3 ± 5,9	828	15,3 ± 9,9	0,000

Nhận xét:

Giá trị biểu lộ CD3 ở các bệnh nhân tử vong cao hơn các bệnh nhân khởi bệnh. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Giá trị biểu lộ CD8 ở các bệnh nhân tử vong thấp hơn các bệnh nhân khởi bệnh. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Không thấy có sự khác biệt về giá trị biểu lộ của CD4 giữa các bệnh nhân tử vong và khởi bệnh với $p > 0,05$.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

Dị ứng thuốc đã trở thành một vấn đề thời sự ở nước ta hiện nay với những hậu quả hết sức nghiêm trọng đối với sức khỏe, hạnh phúc của bệnh nhân, gia đình và xã hội. Những phản ứng dị ứng do thuốc tại cộng đồng và các cơ sở y tế ngày một gia tăng rõ rệt do nhiều nguyên nhân:

- Lạm dụng, thói quen tự điều trị trong nhân dân, dùng thuốc theo mách bảo của người xung quanh,...
- Thiếu kiến thức và thiếu thận trọng của nhiều cán bộ y tế (bác sĩ, dược sĩ) trong kê đơn và phát thuốc.
- Thiếu trách nhiệm trong sản xuất thuốc và bảo quản. Việc quản lý các nguồn thuốc còn thiếu chặt chẽ.
- Phản ứng dị ứng thuốc có những biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng rất đa dạng, phức tạp và khó lường [34].

4.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

4.1.1. Tuổi và giới tính

Nhiều nghiên cứu khác nhau ở trong và ngoài nước cho thấy dị ứng thuốc có thể gặp ở mọi lứa tuổi, mọi giới tính.

Tuổi bệnh nhân: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, dị ứng thuốc có hội chứng SJS và TEN gặp ở mọi độ tuổi, bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 11 tuổi và lớn tuổi nhất là 79 tuổi, tuổi trung bình là $47,3 \pm 15,8$ tuổi. Nhóm tuổi gặp nhiều nhất là từ 60 tuổi trở lên chiếm 23,3%, thấp nhất là nhóm < 30 tuổi chiếm 15% (bảng 3.1). Kết quả này cũng tương tự như trong một nghiên cứu khác chúng tôi thực hiện trên 102 bệnh nhân SJS/TEN, nhóm trên 50 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 40,2%, tuổi trung bình của các bệnh nhân là $46,6 \pm 20,2$ tuổi [35]. Nghiên cứu của Phùng Thị Phương Tú có tuổi trung bình là $49,27 \pm 20,4$ tuổi [101]. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như trong một số nghiên cứu nước ngoài. Tuổi trung bình của 159 bệnh nhân SJS/TEN trong

ngiên cứu của Julie Gueudry (2009) là $49,9 \pm 19,8$ [15], của Chia-Chun Ang (2011) là 52,8 [102], Zajicek (2012) là 48,4 [103], Min-Suk Yang (2013) là 47 [104], Bayaki Saka (2013) là $52,3 \pm 15,4$ [78], Peggy Sekula (2013) là $51,4 \pm 22,8$ [105] và Jennifer Wu (2014) là 50,58 tuổi [82].

Trong nghiên cứu cách đây hơn 10 năm (2002), Hoàng Thị Tuyết cho biết bệnh nhân dị ứng thuốc ở nhóm tuổi dưới 20 là 34,7%, từ 20 - 39 tuổi là 31,9%, từ 40 - 59 tuổi là 23,2% và trên 60 tuổi là 10,1% [29]. Phạm Thị Hoàng Bích Dịu cũng nhận thấy dị ứng thuốc gặp ở tất cả các nhóm tuổi. Trong đó nhóm tuổi có tỷ lệ dị ứng thuốc cao nhất là 20 - 39 tuổi (43,7%), tiếp đó là nhóm 40 - 59 tuổi (37,5%), cả hai nhóm ≤ 19 tuổi và ≥ 60 tuổi đều có tỷ lệ thấp (9,4%), nhỏ nhất là 3 tuổi, lớn nhất là 76 tuổi [2].

Nhìn chung tần suất dị ứng thuốc thường gặp ở nhóm từ 40 - 59 tuổi [36]. Các tác giả đều cho rằng, ở người trên 60 tuổi, hầu hết các chức năng hoạt động của các cơ quan trong cơ thể đều giảm. Mặt khác, ở người già thường có nhiều bệnh phối hợp nên phải dùng nhiều thuốc, làm tăng nguy cơ gây dị ứng thuốc hơn so với các nhóm tuổi khác. Mặt khác, những bệnh nhân trên 60 tuổi, các cơ quan trong cơ thể bắt đầu có biểu hiện của thoái hóa, xuất hiện các bệnh về tim mạch, hô hấp, rối loạn chuyển hóa, thoái hóa hệ cơ xương khớp,...phải dùng nhiều thuốc chuyên khoa phối hợp. Trong điều kiện quản lý thuốc đông, tây y như hiện nay thì vấn đề kiểm soát các phản ứng có hại do thuốc (Adverse drug reactions- ADR) và dị ứng thuốc thật sự khó khăn và phức tạp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của các bệnh nhân TEN là $49,9 \pm 21,7$ cao hơn không có ý nghĩa so với các bệnh nhân SJS là $46,9 \pm 15,0$ tuổi với $p > 0,05$.

Về giới: Kết quả ở biểu đồ 3.1 cho thấy trong 60 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có 30 bệnh nhân nam và 30 bệnh nhân nữ, tỷ lệ nam/nữ là 1/1. Kết quả của chúng tôi phù hợp với kết quả của một số tác giả trong nước.

Theo Lê Văn Khang, nam chiếm 45,15%, nữ 54,85% [26], Nguyễn Văn Đoàn có tỷ lệ nam 47,5%, nữ 52,5% [1], Phạm Công Chính tỷ lệ nam 48,57%, nữ 51,43% [36], Phùng Thị Phương Tú có nam chiếm 52,5%, nữ 47,5% [101] và một số nghiên cứu khác như Phạm Văn Thức [4], Phạm Thị Hoàng Bích Dịu [2] đều cho thấy trong dị ứng thuốc không có sự khác biệt về giới.

Tương tự nghiên cứu của chúng tôi cũng không có sự khác biệt về giới, nghiên cứu của Bayaki Saka có tỷ lệ nam 37,5%, nữ 62,5%, nam/nữ = 0,6 [78]. Zajicek (2012) có tỷ lệ nam 40%, nữ 60% [103], Chi-Chih Hung (2009) tỷ lệ nam là 55,2% [106], Julie Gueudry (2009) tỷ lệ nam là 34,7% [15].

4.1.2. Về trình độ văn hóa và nghề nghiệp

Dị ứng thuốc hoàn toàn không phụ thuộc vào nghề nghiệp của bệnh nhân. Tuy nhiên lại phụ thuộc nhiều vào trình độ hiểu biết của người bệnh, liên quan đến thói quen sử dụng thuốc, vấn đề lạm dụng thuốc, dùng thuốc không theo chỉ định của bác sỹ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn các bệnh nhân có trình độ văn hóa không quá trung học phổ thông là 81,6%, chỉ 6,7% có trình độ đại học hoặc sau đại học (bảng 3.2). Song song với kết quả đó là phần lớn các bệnh nhân nghiên cứu có nghề nghiệp là lao động chân tay như công nhân, nông dân 60%, nghề khác chiếm 21,7% (buôn bán, nội trợ,...) và chỉ có 10% bệnh nhân là cán bộ, công chức nhà nước (bảng 3.3). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của một số tác giả trong nước như Nguyễn Văn Đoàn [1], Phạm Thị Hoàng Bích Dịu [2], Phạm Công Chính [36]. Các tác giả đều đưa ra một kết luận chung: những người dân lao động, chủ yếu bằng lao động chân tay, với trình độ hiểu biết còn nhiều hạn chế, việc sử dụng thuốc tân và đông dược trở nên rất đơn giản, cùng với mức thu nhập thấp thì việc sử dụng thuốc tùy tiện, bừa bãi là điều dễ thấy. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân tự ý dùng thuốc chiếm tỷ lệ rất cao 56,7%.

4.1.3. Về lý do sử dụng thuốc, người chỉ định và đường dùng thuốc

Lý do sử dụng thuốc: trong nghiên cứu của chúng tôi, lý do sử dụng thuốc cũng rất đa dạng, nguyên nhân hay gặp là các bệnh cơ xương khớp 26,7%, các bệnh thần kinh 26,7% (bảng 3.4). Các nguyên nhân khác như bệnh tiêu hóa, tiết niệu sinh dục, tim mạch ít gặp hơn.

Một số nghiên cứu khác ở trong nước thì cho rằng lý do dùng thuốc hay gặp là các bệnh về nhiễm khuẩn hô hấp và do vậy kháng sinh là thuốc dễ gây phản ứng dị ứng nhất. Các bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi phần lớn trên 50 tuổi, đây là giai đoạn có quá trình lão hóa các cơ quan nhanh, xuất hiện các bệnh về cơ xương khớp như thoái hóa khớp, gout cấp và mạn tính, thoát vị đĩa đệm cột sống,...Nghiên cứu của chúng tôi cũng khác với một số nghiên cứu khác ở trong nước do thực hiện trên các bệnh nhân có phản ứng dị ứng thuốc nặng nhất, với tổn thương trên nhiều cơ quan, bộ phận.

Người chỉ định dùng thuốc: trong số 60 bệnh nhân dị ứng thuốc có đến 34/60 bệnh nhân (56,7%) tự ý mua thuốc điều trị không có sự tư vấn của cán bộ y tế, chỉ có 21/60 bệnh nhân (35,0%) dùng thuốc theo sự chỉ dẫn của cán bộ y tế (biểu đồ 3.2). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Vân [107], Nguyễn Văn Đoàn [13], Phạm Công Chính [36], Phạm Thị Hoàng Bích Dịu [2]...Các tác giả đều có nhận xét chung tỷ lệ những bệnh nhân tự ý sử dụng thuốc chiếm tỷ lệ đa số. Điều này chứng tỏ tình trạng lạm dụng thuốc đang là vấn đề báo động trong cộng đồng cũng như thực trạng quản lý thuốc tân và đông dược hiện nay. Phần lớn người dân có thể tự ý mua thuốc điều trị cho mình, cho người thân không cần đơn thuốc hoặc không cần hướng dẫn, tư vấn của cán bộ y tế. Thuốc tây và đông y có thể mua được ở bất cứ hiệu thuốc nào, thời gian nào và loại thuốc gì.

Đường dùng của thuốc gây dị ứng: Kết quả cho thấy hầu hết bệnh nhân sử dụng thuốc theo đường uống 93,3%, sử dụng bằng đường tiêm và bôi

rất ít gặp (bảng 3.5). Kết quả này cũng tương tự như trong nghiên cứu của một số tác giả trong nước khác, tỷ lệ dùng đường uống chiếm đa số. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Đoàn có tỷ lệ dùng đường uống là 71,1% [1], Phạm Công Chính là 67,62% [36], Phạm Thị Hoàng Bích Dịu là 71,9% [2].

Nguyễn Văn Đoàn cho rằng đường uống hay gây ra các hội chứng và bệnh lý dị ứng loại hình muộn nhiều hơn các đường khác (OR = 5,2 và $p < 0,001$), ngược lại đường tiêm hay gây ra các bệnh và hội chứng dị ứng loại hình tức thì hơn các đường khác (OR = 4,3 và $p < 0,001$) [1].

Như chúng ta đã biết, thuốc uống dễ sử dụng hơn các thuốc tiêm, thuốc truyền, thậm chí cả với thuốc bôi, thuốc tra. Đối với người bệnh thuốc uống rất dễ sử dụng, không gây phiền cho cán bộ y tế và có thể sử dụng mọi lúc, mọi nơi, dễ bảo quản,...nên đường uống được dùng phổ biến hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi là nhóm bệnh nhân có loại hình dị ứng muộn, do vậy hầu hết các bệnh nhân sử dụng bằng đường uống là hoàn toàn dễ hiểu.

4.1.4. Lý do vào viện của bệnh nhân nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu tại bảng 3.6 cho thấy hầu hết các bệnh nhân vào viện vì ít nhất 2 lý do, trong đó lý do ban đỏ + loét miệng chiếm tỷ lệ cao nhất 38,3%, tiếp đến là ban đỏ + bọng nước trên da 15,0%, ban đỏ + ngứa da 15,0%. Rất ít gặp bệnh nhân vào viện vì lý do ban đỏ + loét sinh dục, bọng nước hoặc loét miệng + viêm kết mạc 1,7%. Như vậy ban đỏ là triệu chứng chủ yếu để bệnh nhân phải vào nhập viện, 53/60 bệnh nhân chiếm 88% các bệnh nhân nghiên cứu. Nhưng nếu chỉ một mình triệu chứng ban đỏ xuất hiện thì chỉ có 7/60 bệnh nhân (11,7%) phải vào viện trong khi đó ban đỏ kết hợp với các triệu chứng khác là 46/60 bệnh nhân chiếm 77%.

Trong các tổn thương cơ bản của dị ứng thuốc, ban đỏ trên da là triệu chứng hay gặp và phổ biến. Ban đỏ là phản ứng của da do sự giải phóng histamine, bradykinin, leukotriene C4, prostaglandin D2 và một số hóa chất

trung gian khác từ tế bào mast và bạch cầu ái kiềm vào trung bì. Các thụ thể histamine H1, H2 và H3 gây nên các rối loạn như giãn các tiểu động mạch gây ứ máu mao mạch, tăng tính thấm thành mạch, làm huyết tương thoát ra dịch kẽ gây ra triệu chứng ban đỏ và ngứa.

4.1.5. Số lượng thuốc sử dụng và các thuốc gây dị ứng

Về số lượng thuốc một bệnh nhân đã sử dụng: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tại bảng 3.7 cho thấy phần lớn bệnh nhân sử dụng 1 loại thuốc chiếm tỷ lệ 81,7%, tiếp đến dùng 2 loại thuốc chiếm 11,7%. Rất ít gặp bệnh nhân dùng 4 hoặc 5 loại thuốc. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Lê Văn Khang [26], Nguyễn Văn Đoàn [1], Phạm Công Chính [36] cho thấy hầu hết bệnh nhân dị ứng với một loại thuốc.

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là các bệnh nhân SJS và TEN, đó là các trường hợp dị ứng thuốc nặng, phần lớn là các bệnh nhân có tính mẫn cảm với thuốc cao. Những bệnh nhân này có thể đã mang các “gen” nhạy cảm với một thành phần của thuốc và khi dùng đúng loại thuốc đó sẽ gây các phản ứng dị ứng mạnh với các tổn thương nặng trên da và các cơ quan nội tạng. Một số nghiên cứu ở cộng đồng dân cư châu Á nhận thấy có mối liên quan giữa các cá thể mang gen HLA-B*5801 với những bệnh nhân bị dị ứng với thuốc hạ axit Uric trong máu allopurinol, người mang gen HLA-B*1502 với những bệnh nhân dị ứng với thuốc chống động kinh carbamazepine (tegretol) [10-12, 46, 57]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, allopurinol và carbamazepine là những thuốc gây dị ứng chiếm tỷ lệ cao nhất. Do vậy, tỷ lệ các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi mang gen HLA-B*5801 hoặc HLA-B*1502 có thể sẽ chiếm tỷ lệ cao. Để có thể lý giải vấn đề này cần phải có những nghiên cứu sâu hơn về gen trên các bệnh nhân dị ứng thuốc có hội chứng SJS và TEN. Đây cũng là vấn đề các bác sĩ chuyên khoa dị ứng và

miễn dịch đang rất quan tâm để có kế hoạch dự phòng từ rất sớm cho những bệnh nhân này.

Việc dự báo nguy cơ dị ứng trước khi sử dụng thuốc là một công việc cần thiết nhưng cũng hết sức khó khăn trong thực tế lâm sàng. Ở những người bệnh phải dùng thuốc nhưng có tiền sử bị dị ứng, đặc biệt là dị ứng thuốc, thầy thuốc cần khai thác kỹ để biết được loại thuốc hoặc nhóm thuốc mà người bệnh đã từng bị dị ứng để tránh dùng lại các thuốc này. Các loại thuốc cùng nhóm hoặc có nguy cơ dị ứng chéo với các thuốc mà người bệnh đã từng bị dị ứng cũng nên tránh sử dụng, ví dụ như penicillin có thể dị ứng chéo với amoxicillin, cephalexin... Tuy nhiên, có một thực tế là phần lớn người bệnh ở nước ta không nhớ hoặc không biết được các tên thuốc mà mình đã từng bị dị ứng. Cũng giống như trong chẩn đoán xác định nguyên nhân dị ứng thuốc, các thử nghiệm dị ứng có giá trị tương đối hạn chế trong việc dự báo sớm dị ứng thuốc và cũng chỉ có thể thực hiện được với một số loại thuốc [1, 13].

Về các thuốc gây dị ứng: Kết quả nghiên cứu tại bảng 3.8 cho thấy có 33 thuốc được xác định là nguyên nhân gây dị ứng, hay gặp nhất là thuốc hạ axit Uric máu allopurinol chiếm tỷ lệ 21,7%; thuốc đông y chiếm 21,7%; tiếp đến là thuốc chống động kinh tegretol chiếm 20,0%. Các thuốc còn lại như cephalexin, ciprofloxacin, bisectol, paracetamol,... có tỷ lệ rất thấp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như của Phạm Thị Hoàng Bích Dịu, thuốc chống động kinh tegretol chiếm tỷ lệ cao nhất 21,9% sau đó đến thuốc đông y 18,8%, amoxicillin 6,2% [2]. Trong một nghiên cứu khác của chúng tôi, thuốc gây dị ứng chiếm tỷ lệ cao nhất là tegretol 31,4%, sau đó đến allopurinol 19,6% và thuốc đông y là 9,8% [35].

Bảng 4.1: So sánh tỷ lệ dị ứng một số thuốc với tác giả trong, ngoài nước

Thuốc gây dị ứng	Của chúng tôi (n=60)	Phạm Thị Hoàng Bích Diệu-2005 (n=20) [2]				p
		Yap FBB-2008 (n=19) [108]	Chi-Chih Hung-2009 (n=96) [106]	Wen Yi Ding-2010 (n=96) [109]		
Allopurinol	21,7%		26,0%	20,0%	18,8%	0,884
Carbamazepine (Tegretol)	20,0%	21,9%	26,0%	28,2%	24,0%	0,807
Đông y	21,7%	18,8%	-	-	-	0,875
Cephalexin	5,0%	6,2%	5,0%		2,1%	0,815

Kết quả bảng 4.1 cho thấy tỷ lệ bị dị ứng với một số thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như trong một số nghiên cứu khác ở trong và ngoài nước với $p > 0,05$. Dị ứng với thuốc đông y được đề cập đến trong một số nghiên cứu trong nước. Tuy nhiên, do các thuốc đông y có thành phần và nguồn gốc xuất xứ rất đa dạng nên các bác sĩ chuyên khoa dị ứng rất khó tư vấn cho các bệnh nhân sau khi ra viện.

Về các nhóm thuốc gây dị ứng: trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm thuốc hay gặp nhất là kháng sinh chiếm 30,0%; nhóm thuốc chống động kinh và nhóm hạ axit Uric trong máu cùng có tỷ lệ 23,3%, thuốc đông y 21,7% (bảng 3.9). Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trong và ngoài nước. Nghiên cứu của Phạm Thị Hoàng Bích Diệu có biết nhóm kháng sinh chiếm tỷ lệ cao nhất 31,3%, tiếp đến là nhóm chống động kinh 25,0% và thuốc đông y 18,8% [2]. Tác giả Cát Vân Anh nhận thấy tỷ lệ dị ứng kháng sinh chiếm tỷ lệ cao nhất là 52%, tiếp đến là thuốc đông y 20% [110]. Tỷ lệ dị ứng với nhóm kháng sinh trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Đoàn là 71,2%

[1], Phạm Công Chính là 68,58% [36], Bayaki Saka (2013) là 42% [78], David A. Wetter (2010) là 35% [111] và Wen Yi Ding (2010) là 26% [109].

Tỷ lệ dị ứng với nhóm kháng sinh ở các nghiên cứu trong nước cao hơn so với các nghiên cứu nước ngoài. Điều này có thể được giải thích là vì ở nước ta với khí hậu nhiệt đới gió mùa, thời tiết trong năm luôn có sự biến động, môi trường ô nhiễm là nguyên nhân chính để bệnh hô hấp là bệnh nhiễm khuẩn hàng đầu. Việc sử dụng kháng sinh trong điều trị cần thiết và phổ biến nhưng đôi khi chỉ định quá rộng rãi, nhiều trường hợp còn chưa hợp lý và lạm dụng. Do đó, việc nâng cao trình độ nhận thức về sử dụng kháng sinh an toàn, hợp lý cần được quan tâm đúng mức.

4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

4.2.1. Đặc điểm lâm sàng

4.2.1.1. Tỷ lệ bệnh nhân SJS và TEN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở biểu đồ 3.3 cho thấy có 52 bệnh nhân SJS chiếm tỷ lệ 86,7% và 8 bệnh nhân TEN chiếm tỷ lệ 13,3%.

Bảng 4.2: So sánh tỷ lệ bệnh nhân SJS và TEN trong một số nghiên cứu

Nghiên cứu	Thời gian	Cỡ mẫu	SJS		TEN		p
			n	%	n	%	
Vichit Leenutaphong [112]	1993	78	58	74,4	20	25,6	0,474
Nguyễn Văn Đoàn [1]	1996	57	46	80,7	11	9,3	0,381
Phạm Thị Hoàng Bích Dịu [2]	2005	20	17	85,0	3	5,0	0,851
Yap FBB [108]	2008	24	19	79,2	5	0,8	0,391
Wen Yi Ding [109]	2010	96	80	83,3	16	6,7	0,575
Chia-Chun Ang [102]	2011	18	13	72,2	5	22,8	0,149
Bayaki Saka [78]	2013	177	129	72,9	48	21,7	0,059
Của chúng tôi	2014	60	52	86,7	8	13,3	

(Giá trị p khi so sánh từng cặp giữa nghiên cứu chúng tôi với các tác giả)

Kết quả so sánh tại bảng 4.2 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân SJS và TEN trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với các nghiên cứu trong và ngoài nước. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

4.2.1.2. Thời gian xuất hiện triệu chứng dị ứng đầu tiên

Kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian xuất hiện triệu chứng lâm sàng đầu tiên sau khi dùng thuốc của bệnh nhân nhanh nhất là 12 giờ và chậm nhất là 40 ngày, trung bình là $10,4 \pm 8,4$ ngày, hay gặp nhất là từ 1 - 7 ngày chiếm 41,7% (bảng 3.10). Nếu phân loại hình dị ứng nhanh hay chậm theo thời gian của Ado A.D: loại hình dị ứng nhanh có thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên trước 6 giờ sau khi dùng thuốc, còn loại hình chậm xuất hiện triệu chứng đầu tiên sau 6 giờ kể từ khi dùng thuốc thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi tất cả các bệnh nhân có loại hình dị ứng chậm. Theo Phạm Thị Hoàng Bích Dị thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên sau khi dùng thuốc từ 1-7 ngày chiếm 50%, từ 8-14 ngày là 45%, trên 14 ngày là 5%, tất cả các bệnh nhân thuộc loại hình dị ứng muộn với thời gian xuất hiện các triệu chứng dị ứng đầu tiên là $8,1 \pm 5,1$ ngày [2]. Theo Nguyễn Văn Đoàn thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên sau dùng thuốc từ 1-7 ngày có tỷ lệ 40,6% [1], nghiên cứu của Phùng Thị Phương Tú là $20,2 \pm 20,89$ ngày [101], Zajicek là 9,6 ngày [103], Haejun Yim là 9 ngày [113] và David A. Wetter là 15,3 ngày [111].

4.2.1.3. Thời gian điều trị nội trú

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các bệnh nhân có thời gian điều trị nội trú trong 2 tuần là chủ yếu, chiếm 61,7%, thời gian nằm viện trung bình là $14,1 \pm 5,6$ ngày (bảng 3.11). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Văn Đoàn có thời gian nằm viện trung bình là $16,3 \pm 9,7$ ngày [1], Phùng Thị Phương Tú là $16,28 \pm 6,8$ ngày [101], Zajicek là 12,9 ngày [103], Haejun Yim là 14,66 ngày [113], David A. Wetter là 13,97 ngày [111], Bayaki Saka là 14,98 ngày [78] và Yeung là $15,6 \pm 12,3$ ngày [114].

Nghiên cứu cho thấy thời gian điều trị của các bệnh nhân TEN là $19,6 \pm 6,8$ ngày cao hơn các bệnh nhân SJS là $13,3 \pm 5,0$ ngày ($p < 0,01$). Kết quả này phù hợp với các đặc điểm lâm sàng của SJS và TEN. Các bệnh TEN có tổn thương da, niêm mạc trên diện rộng cùng với tổn thương nhiều cơ quan nội tạng, mức độ biểu hiện trên lâm sàng trầm trọng hơn các bệnh nhân SJS nên vấn đề điều trị khó khăn, phức tạp và thời gian dài hơn so với các bệnh SJS.

4.2.1.4. Đánh giá mức độ nặng của bệnh qua chỉ số SCORTEN

Để đánh giá mức độ nặng của bệnh nhân trên lâm sàng, hiện các bác sĩ lâm sàng sử dụng thang điểm SCORTEN (Severity scores for TEN) của hai tác giả Hanley và Mc Neil. Thang điểm này được áp dụng từ năm 1982, dựa trên 7 yếu tố nguy cơ của bệnh nhân, bao gồm: tuổi người bệnh, tình trạng mắc bệnh ác tính, tần số tim, diện tích da bị trợt loét, chỉ số ure, đường và bicarbonate máu. Tổng điểm tối đa là 7 điểm. Bệnh nhân có điểm SCORTEN từ 0 - 1 nguy cơ tử vong là 3,2%, 2 điểm là 12,1%, 3 điểm là 35,3%, 4 điểm là 58,3% và từ 5 điểm trở lên nguy cơ tử vong trên 90% [92, 93].

Tổn thương da nặng do thuốc (SCARs - Severe cutaneous adverse reactions) bao gồm 3 hội chứng SJS, TEN và DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - phản ứng dị ứng hệ thống có tăng bạch cầu ái toan). Cả 3 hội chứng trên có các tổn thương trên lâm sàng hoàn toàn khác nhau, nhưng có những đặc điểm đan xen lẫn nhau. Chỉ số SCORTEN là chỉ số đánh giá mức độ nặng của các bệnh nhân TEN nhưng được áp dụng cho tất cả các bệnh nhân thuộc nhóm SCARs [93, 104].

Kết quả của chúng tôi thấy các bệnh nhân có điểm SCORTEN trung bình là $1,3 \pm 1,0$ điểm, trong đó SCORTEN 1 điểm chiếm tỷ lệ cao nhất là 41,7%, tiếp đến là 2 điểm chiếm 26,7% (bảng 3.12). Như vậy phần lớn các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi có mức độ bệnh nhẹ theo thang điểm SCORTEN. Kết quả của chúng tôi tương tự như của Min-Suk

Yang thấy trong 36 bệnh nhân SJS/TEN có 36,1% có SCORTEN từ 0 - 1 điểm, 41,7% là 2 điểm, 16,7% là 3 điểm và 5,6% từ 4 - 5 điểm [104].

Bảng 4.3: So sánh điểm SCORTEN trong một số nghiên cứu

Nghiên cứu	Thời gian	Cỡ mẫu	Trung bình	p
B Gerdts [115]	2007	19	2,68	0,000
Sook Jung Yun [116]	2008	34	2,13	0,000
Haejun Yim [113]	2010	11	3,7	0,000
R. Rajaratnam [117]	2010	21	3,0	0,000
Zajicek [103]	2012	22	2,9	0,000
Min-Suk Yang [104]	2013	36	1,94	0,003
H.Y. Lee [64]	2013	64	2,6	0,000
Của chúng tôi	2014	60	1,3 ± 1,0	

(Giá trị p khi so sánh từng cặp giữa nghiên cứu chúng tôi với các tác giả)

Kết quả so sánh ở bảng 4.3 cho thấy các bệnh nhân trong nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài có chỉ số SCORTEN cao hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi ($p < 0,001$). Kết quả của chúng tôi tương tự như Phùng Thị Phương Tú có SCORTEN là $1,53 \pm 1,01$ điểm [101].

Các bệnh nhân của chúng tôi và của Phùng Thị Phương Tú có mức độ tổn thương do dị ứng thuốc nhẹ, nguy cơ tử vong thấp hơn các tác giả nước ngoài nói trên. Điều này có thể giải thích là do các bệnh nhân của chúng tôi vào viện trong giai đoạn sớm của bệnh, tổn thương da và các cơ quan nội tạng ở mức độ nhẹ, chưa có biến đổi nhiều về các chỉ số sinh hóa máu. Do vậy, nguy cơ tử vong của các bệnh nhân nghiên cứu là thấp.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy điểm SCORTEN trung bình của các bệnh nhân TEN là $2,4 \pm 0,9$ cao hơn các bệnh nhân SJS là $1,2 \pm 0,9$ ($p < 0,001$). Kết quả này hoàn toàn phù hợp với các tổn thương lâm sàng và cận lâm sàng các bệnh nhân SJS và TEN trong nghiên cứu của chúng tôi, và

tương tự như trong một số nghiên cứu khác của các tác giả nước ngoài [64, 103, 115, 117-119]. Chúng tôi cũng không tìm thấy mối liên quan giữa thời gian nằm viện (trên và dưới 2 tuần) và mức độ nặng của bệnh nhân qua chỉ số SCORTEN với $OR = 1,9$ và $95\%CI: 0,7 - 5,6$ với $p > 0,05$ (bảng 3.13).

4.2.1.5. Các triệu chứng toàn thân của bệnh nhân SJS và TEN

Các dấu hiệu sớm sau khi bệnh nhân dùng thuốc như ngứa, ban đỏ, sốt,... các triệu chứng này có thể kéo dài suốt quá trình bị bệnh đến khi bệnh nhân khỏi bệnh. Những cũng có khi các triệu chứng này chỉ có tính chất báo hiệu cho một bệnh cảnh lâm sàng tiếp theo của dị ứng thuốc.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.14) cho thấy bệnh nhân SJS/TEN có triệu chứng ngứa gặp với tỷ lệ cao nhất là 98,3%; tiếp đến là đau rát da chiếm 93,3%. Phạm Thị Hoàng Bích Dịu thấy cảm giác ngứa và đau rát da xuất hiện trên 100% bệnh nhân SJS/TEN [2]. Tuy nhiên, nghiên cứu của David A. Wetter gặp 26% bệnh nhân có triệu chứng đau rát da [111]. Cảm giác đau rát da rất nặng nề đối với các bệnh nhân TEN vì tổn thương da trên diện rộng, kèm triệu chứng ngứa gây khó chịu trong một thời gian dài [120].

Có 90% bệnh nhân SJS/TEN của chúng tôi có triệu chứng ho và đau họng trước khi xuất hiện các tổn thương niêm mạc từ 2 đến 3 ngày. Nghiên cứu của Phạm Thị Hoàng Bích Dịu gặp triệu chứng ho và đau họng trong 80% bệnh nhân [2]. Nghiên cứu của Rie Watanabe gặp 83,3% bệnh nhân có triệu chứng giả cúm, 16,7% có triệu chứng đau họng và 50% nổi hạch góc hàm [121].

Các triệu chứng sốt cao, đau họng và cảm giác đau, rát da là những triệu chứng nổi bật, có thể xem như là các dấu hiệu báo trước sự xuất hiện các thể dị ứng thuốc bong nước nặng. Có 53,3% bệnh nhân có triệu chứng sốt, chủ yếu xuất hiện ở các ngày đầu nhập viện, thường gặp ở các bệnh TEN hơn là bệnh nhân SJS. Tuy nhiên, trong một số nghiên cứu của các tác giả trong và

ngoài nước, triệu chứng sốt gặp với tỷ lệ cao hơn rất nhiều, với nhiệt độ sốt thường trên 38,5 độ C. Tỷ lệ bệnh nhân có sốt trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Đoàn là 93,0% [1], Phạm Thị Hoàng Bích Dịu là 100% [2], David A. Wetter là 70% [111], Rie Watanabe là 88,9% [121].

Sốt là phản ứng tự vệ của cơ thể khi có sự xuất hiện của các yếu tố ngoại lai. Phản ứng này mạnh hay yếu là do phản ứng của mỗi cá thể. Tuy nhiên sốt trong các bệnh dị ứng thường không cao, là do phản ứng của các dị nguyên với kháng thể gây tiết ra các hóa chất trung gian như histamine, bradykinin, leukotriene C4, prostaglandin. Đặc biệt prostaglandin E1 tác dụng ở vùng đồi thị như một chất trung gian gây sốt. Nhiệt độ sốt trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là $38,6 \pm 0,5$ độ C, thấp hơn của Phạm Thị Hoàng Bích Dịu là $39,1 \pm 0,7$ độ C [2].

Có 66,7% các bệnh nhân nghiên cứu có triệu chứng đau đầu chóng mặt. Triệu chứng này xuất hiện là do phần lớn các bệnh nhân có cảm giác lo sợ trước các triệu chứng dị ứng như ban đỏ trên da, loét trợt da, loét các hốc tự nhiên,...Đau đầu, chóng mặt cũng có thể do lực đẩy máu yếu, máu đi nuôi dưỡng não kém dẫn tới hiện tượng thiếu oxy não. Đây là triệu chứng về thần kinh nằm trong hội chứng stress của các bệnh nhân nghiên cứu. Kết quả của chúng tôi cho thấy có 43,3% bệnh nhân có cảm giác choáng váng, khó chịu. Một số bệnh nhân xuất hiện cảm giác hoảng sợ trước các tổn thương da diễn ra nhanh chóng và lo lắng da không lành sau khi ra viện. Do vậy, tư vấn và chăm sóc cho các bệnh nhân dị ứng thuốc nặng là vấn đề cần được quan tâm.

Đau đầu, mất ngủ kéo dài do các tổn thương tâm lý gây nên, kèm theo loét miệng họng gây hạn chế ăn uống là những nguyên nhân có thể gây ra tình trạng suy kiệt cho bệnh nhân. Có 25,5% bệnh nhân xuất hiện triệu chứng buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hóa gặp với tỷ lệ 8,3%, đau bụng 6,7%. Các triệu chứng này xuất hiện là do tình trạng loét miệng họng dẫn đến việc hạn chế ăn

uống của người bệnh. Bệnh nhân SJS và TEN ít khi đặt sonde dạ dày do nguy cơ bong trọt niêm mạc thực quản, miệng họng khi làm thủ thuật. Phần lớn được nuôi dưỡng qua đường truyền tĩnh mạch các dung dịch đậm cao phân tử.

Triệu chứng đái khó gặp trong 56,7% số bệnh nhân nghiên cứu. Phần lớn các bệnh nhân xuất hiện triệu chứng này là do có tổn thương viêm, loét bộ phận sinh dục gây hạn chế hoặc đau rát khi tiểu tiện. Trong trường hợp này sự quan tâm chăm sóc của cán bộ y tế để hạn chế tối đa tình trạng viêm, nhiễm khuẩn ngược dòng, có thể là nguy cơ gây ra nhiễm khuẩn toàn thân, hoặc gây ra các sẹo đường sinh dục gây hạn chế tiểu tiện sau này là rất quan trọng. Nghiên cứu của Vichit Leenutaphong gặp tỷ lệ đái khó là 1,3% [112].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy các bệnh nhân TEN có triệu chứng đau đầu, chóng mặt, đái khó, sốt, choáng váng, khó chịu, sợ ánh sáng gặp với tỷ lệ cao hơn các bệnh nhân SJS với $p < 0,05$.

4.2.1.6. Các tổn thương da của bệnh nhân SJS và TEN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn phân loại của Bastuji Garin (1993) để chia các bệnh nhân nghiên cứu thành các nhóm tổn thương. Tuy nhiên chúng tôi không thấy có bệnh nhân nào có diện tích da bị tổn thương từ 10 - 30% để xếp vào nhóm có hội chứng chuyển tiếp giữa hai hội chứng SJS và TEN (SJS/TEN overlap). Bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi gồm 52 bệnh nhân SJS và 8 bệnh nhân TEN. Các bệnh nhân trong nghiên cứu này thuộc nhóm các thương tổn da có bọng nước với các đặc điểm hình thái, tính chất thương tổn cơ bản khác nhau tùy từng nhóm bệnh nhân.

Các bệnh nhân SJS/TEN trong nghiên cứu của chúng tôi có tổn thương da “hình bia bắn” chiếm tỷ lệ 83,3% (bảng 3.15). Tuy nhiên, phần lớn đây là những “hình bia bắn không điển hình” với trung tâm là bọng nước hoặc dát xuất huyết hoại tử sẫm màu và được bao xung quanh bởi một dát đỏ nhạt màu hơn trung tâm. Thương tổn “hình bia bắn không điển hình” này có bờ giới hạn

không rõ với da xung quanh. Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Phạm Thị Hoàng Bích Dịu có tỷ lệ tổn thương da “hình bia bắn” là 15% [2].

Tổn thương da “hình bia bắn” gặp trong các bệnh nhân SJS là 88,5% cao hơn so với các bệnh nhân TEN là 50% với $p < 0,05$. Điều này là do các tổn thương “hình bia bắn” được xác định ở các vùng da chưa bị loét trợt. Ở các bệnh nhân TEN, tổn thương da chủ yếu là loét trợt, nhiều trường hợp còn không xác định được các vùng da lành, trong khi các tổn thương loét trợt da trên bệnh nhân SJS ít hơn nhiều.

Mụn nước trên da cũng gặp với tỷ lệ cao 96,7%, đặc biệt ở bệnh nhân SJS là 100% và gặp 75% ở bệnh nhân TEN ($p < 0,05$). Kết quả của chúng tôi cũng tương đương như của Phạm Thị Hoàng Bích Dịu, 90% bệnh nhân có mụn nước trên da [2]. Tất cả các bệnh nhân TEN của chúng tôi đều có bọng nước trên da, chỉ 71,2% bệnh nhân SJS có bọng nước với $p < 0,05$. Tỷ lệ chung có bọng nước trên da của các bệnh nhân nghiên cứu là 75,5%. Tác giả Phạm Thị Hoàng Bích Dịu gặp tất cả các bệnh nhân nghiên cứu có bọng nước trên da [2], còn trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Đoàn là 61,4% [1].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các mụn nước và bọng nước lúc đầu trong, sau đó có biểu hiện xuất huyết. Ở phần lớn các bệnh nhân SJS/TEN, thương tổn bọng nước căng, một số không căng mà bùng nhùng. Bọng nước có hình tròn hoặc bầu dục, kích thước nhỏ (từ 1 đến 5 cm). Có khi bọng nước lớn chiếm cả một vùng bả vai, vùng ngực, hoặc cả bàn tay. Các mụn nước, bọng nước nằm rải rác trên nền các dát xuất huyết hoại tử màu đỏ sẫm, tập trung chủ yếu ở vùng mặt, hai tay và nửa trên thân người và không có ở vùng da đầu. Các bọng nước có xu hướng xích lại với nhau để tạo thành bọng nước lớn hơn. Hầu hết các bệnh nhân TEN bọng nước có ở khắp thân mình, và rất dễ vỡ làm loét phần lớn da trên cơ thể và bệnh nhân có cảm giác đau rất khi nằm, kèm theo dịch rỉ viêm tăng tiết rất nhiều. Đây là điều kiện thuận lợi cho

tình trạng nhiễm trùng không những trên da mà còn dẫn đến nhiễm trùng huyết có thể gây tử vong cho bệnh nhân. Có bệnh nhân do diện tích da bị loét trợt quá nhiều nên không thể nằm được phải thích nghi trong tư thế ngồi cả khi thức lẫn khi ngủ. Bọng nước làm cho bệnh nhân khó chịu hơn khi xuất hiện ở lòng bàn chân vì khi đó bệnh nhân không thể đi lại được và rất đau rát ở vùng da có nhiều đầu dây thần kinh cảm giác này. Tất cả các bệnh nhân TEN có dấu hiệu Nikolsky (+), trong khi đó dấu hiệu này chỉ gặp trong 11,5% các bệnh nhân SJS.

Tổn thương ban xuất huyết trên da gặp trong tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi. Tác giả Nguyễn Văn Đoàn gặp 94,7% có đỏ da, hồng ban các loại, 45,6% có mày đay [1]. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như trong nghiên cứu của Phạm Thị Hoàng Bích Diệu, Hoàng Thị Tuyết và một số tác giả nước ngoài [1, 2, 29, 38, 103, 105, 117, 120, 122].

4.2.1.7. Tổn thương niêm mạc các hốc tự nhiên

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá các tổn thương niêm mạc các hốc tự nhiên bao gồm: tổn thương niêm mạc miệng, họng, mắt, tai, mũi, hậu môn và sinh dục. Hình ảnh nổi bật trong tổn thương niêm mạc miệng của bệnh nhân SJS là viêm loét niêm mạc môi, đóng vảy tiết dày màu đỏ sẫm, gồm vảy da, huyết thanh và hồng cầu. Những bệnh nhân TEN, tổn thương niêm mạc miệng kèm theo loét họng, loét toàn bộ bề mặt niêm mạc lưỡi gây ra cảm giác đau buốt khi đưa thức ăn vào miệng. Ở những bệnh nhân này, việc dinh dưỡng không thể thực hiện qua đường miệng mà chủ yếu bằng việc truyền dịch. Phần lớn các bệnh nhân TEN có tổn thương hầu hết các hốc tự nhiên, trong đó miệng và mắt là những vị trí bị tổn thương nặng nhất. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 98,3% có loét miệng họng, 80% có tổn thương mắt, loét sinh dục 56,7%, loét mũi và loét hậu môn gặp với tỷ lệ ngang nhau 18,3%; loét ống tai có tỷ lệ 16,7% (bảng 3.16).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự một số tác giả trong và ngoài nước. Phạm Thị Hoàng Bích Dịu có tổn thương niêm mạc miệng, họng là 100%, mắt là 90%, sinh dục 70%, hậu môn 5%, mũi và tai cùng gặp tỷ lệ 10% [2]. Phạm Công Chính thấy tất cả các bệnh nhân SJS và TEN đều có tổn thương niêm mạc (bao gồm cả tổn thương niêm mạc miệng, mắt và niêm mạc sinh dục) [36]. Nguyễn Văn Đoàn có tỷ lệ loét miệng họng là 96,5%, mắt là 82,5, bộ phận sinh dục là 63,2%, loét miệng và mắt luôn cùng xảy ra ở 78,2% các trường hợp [1]. Theo Hoàng Thị Tuyết, 94,2% bệnh nhân SJS có biểu hiện viêm loét miệng họng, viêm loét mắt 78,3% bệnh nhân, viêm loét hậu môn, sinh dục 53,6% bệnh nhân, viêm loét tai là 11,6% bệnh nhân SJS [29].

Theo Patrick M. Meyer Sauter, bệnh nhân SJS có tổn thương niêm mạc miệng 100%, tổn thương mắt 97%, tổn thương niêm mạc sinh dục 70% [38]. Tác giả Rajaratnam thấy bệnh nhân TEN có tổn thương niêm mạc miệng chiếm 71,4%, tổn thương niêm mạc mắt 57,1%, tổn thương niêm mạc sinh dục 33,3% [117]. Rie Watanabe cho rằng tất cả các bệnh nhân SJS/TEN đều có tổn thương niêm mạc trên 2 hốc tự nhiên [121]. Bayaki Saka có tỷ lệ tổn thương niêm mạc mắt là 29,6% trong đó có 16,6% bệnh nhân có di chứng mù lòa sau ra viện, hội chứng khô mắt 3,7%, tổn thương niêm mạc âm đạo là 7,4%, niêm mạc miệng họng là 11,1% [78].

Tổn thương niêm mạc mắt của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu gồm 5 loại: cương tụ, xung huyết kết mạc, tiết tố nhày, viêm bờ mi, dính mi cầu và tổn thương chấm nông giác mạc. Trong đó, hình ảnh nổi bật của tổn thương niêm mạc mắt là tổn thương kết mạc cương tụ, xung huyết. Cả 8 bệnh nhân TEN của chúng tôi đều có tổn thương dính mi cầu và tổn thương chấm nông giác mạc.

Tác giả Cát Vân Anh khi nghiên cứu đặc điểm tổn thương kết giác mạc ở 9 bệnh nhân có hội chứng SJS và TEN do dị ứng thuốc, thấy tất cả các bệnh

nhân đều có tổn thương cương tụ, xung huyết kết mạc, tiết tố nhày và viêm bờ mi. Tổn thương dính mi cầu gặp trong 22,2%, tổn thương chấm nông giác mạc gặp 44,4%. Tác giả cho rằng triệu chứng ngứa, đỏ mắt và tiết nhày là các triệu chứng sớm báo hiệu các tổn thương niêm mạc mắt và khuyến cáo các bác sĩ lâm sàng cần phát hiện sớm các tổn thương này để tránh các di chứng mắt nặng nề cho bệnh nhân, đặc biệt ở bệnh nhân TEN [110].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tổn thương niêm mạc các hốc tự nhiên trên bệnh nhân TEN nặng nề hơn nhiều so với các bệnh nhân SJS. Số hốc tự nhiên bị tổn thương trung bình của các bệnh nhân nghiên cứu là $2,9 \pm 1,0$, trong đó bệnh nhân TEN là $4,8 \pm 1,3$ cao hơn so với các bệnh nhân SJS là $2,6 \pm 0,6$ với $p < 0,001$. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Phạm Thị Hoàng Bích Diệu, Phạm Công Chính, Hoàng Thị Tuyết và một số tác giả nước ngoài [2, 29, 36, 78, 103, 105, 123, 124].

Như vậy, có thể rút ra kết luận rằng bệnh nhân bắt đầu có các dấu hiệu viêm loét niêm mạc các hốc tự nhiên và trên da xuất hiện bọng nước là những dấu hiệu báo trước nguy cơ bị các hội chứng dị ứng thuốc nặng như SJS và TEN. Do vậy, các bệnh nhân này cần được đưa đến các cơ sở chuyên khoa để có chế độ chăm sóc đặc biệt kịp thời, tránh để lại các di chứng về sau.

4.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

4.2.2.1. Đặc điểm các chỉ số huyết học và CRP

Thiếu máu trong hội chứng SJS và TEN là thiếu máu do huyết tán. Đó là phản ứng nhiễm độc của cơ thể với các dị nguyên là thuốc gây dị ứng. Quá trình nhiễm độc gây ra hiện tượng vỡ hồng cầu, thoát huyết tương qua các tổn thương bọng nước trên da làm máu bị cô đặc. Quá trình này thực chất là việc làm rút ngắn đời sống của hồng cầu. Mặt khác, bệnh nhân SJS/TEN có nguy cơ bị nhiễm trùng cao là nguyên nhân làm tình trạng thiếu máu nặng hơn [82].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, bệnh nhân có triệu chứng thiếu máu chiếm tỷ lệ 16,7% (bảng 3.17). Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi phần lớn các bệnh nhân có mức độ bị bệnh nhẹ với chỉ số SCORTEN trung bình là $1,3 \pm 1,0$ điểm nên tỷ lệ thiếu máu như trên là hoàn toàn phù hợp. Vào thời điểm các bệnh nhân nghiên cứu nhập viện, tình trạng nhiễm độc chưa phải là đỉnh điểm nên tình trạng thiếu máu có thể chưa được bộc lộ rõ. Qua theo dõi trên lâm sàng, chúng tôi không thấy bệnh nhân nào phải truyền máu do thiếu máu cấp. Các dung dịch truyền chủ yếu là các dung dịch điện giải, đạm cao phân tử hoặc đạm mỡ để làm tăng cường khối lượng tuần hoàn bù lại lượng dịch và huyết tương đã bị mất trong quá trình vỡ các bong nước. Kết quả của chúng tôi tương tự như của Phạm Thị Hoàng Bích Dịu có tỷ lệ thiếu máu là 10% [2], nhưng thấp hơn của Nguyễn Văn Đoàn là 35,1% [1], Rajaratnam là 81% [117], Min-Suk Yang là 83% [104].

Phản ứng tăng bạch cầu thường xuất hiện cùng triệu chứng sốt của bệnh nhân. Đây là các phản ứng tự bảo vệ của cơ thể trước các phản ứng nhiễm trùng nhiễm, nhiễm độc. Tỷ lệ bệnh nhân có tăng số lượng bạch cầu trong nghiên cứu là 40,7%, trong đó BCDNTT tăng chiếm 45,0%, ít gặp số lượng bạch cầu hạ (6,7%). Ở những bệnh nhân có nhiều tổn thương da bong nước, tình trạng nhiễm trùng nhiễm độc nặng có thể sẽ làm tăng bạch cầu vào các ngày tiếp theo sau khi nhập viện. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như Nguyễn Văn Đoàn với tỷ lệ tăng bạch cầu là 49,1%, giảm bạch cầu trong 15,8%, có 52,6% tăng bạch cầu ưa axit [1]. Phạm Thị Hoàng Bích Dịu có 10% tăng bạch cầu và 25% giảm bạch cầu, trong đó BCDNTT tăng 45% [2]. Min-Suk Yang có tỷ lệ tăng bạch cầu là 28% [104]. Bayaki Saka thấy 31,9% bệnh nhân có tình trạng nhiễm trùng, nhiễm độc toàn thân [78].

Số lượng tiểu cầu giảm gặp với tỷ lệ thấp trong nhiều nghiên cứu ở bệnh nhân SJS và TEN. Trong nghiên cứu của chúng tôi là 11,7%, của Phạm

Thị Hoàng Bích Dịu là 10% và tương tự như một số tác giả nước ngoài khác [78, 109, 113, 117, 125]. Chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt về sự thay đổi các chỉ số huyết học giữa các bệnh nhân SJS và TEN.

CRP (C-reactive protein) hay protein C phản ứng là một chất phản ứng giai đoạn cấp tính, một loại protein được gan sản xuất ra và được phóng thích vào máu trong vòng một vài giờ sau khi mô bị tổn thương, do bị nhiễm trùng, nhiễm độc hoặc nguyên nhân khác gây ra viêm. Mức độ CRP tăng đáng kể, khi có các rối loạn tự miễn dịch và các nhiễm trùng nặng do vi khuẩn như nhiễm khuẩn huyết. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 90,0% các bệnh nhân nghiên cứu có phản ứng CRP > 5 mg/l. Giá trị CRP trung bình của các bệnh nhân nghiên cứu là $55,2 \pm 56,2$ mg/l; của bệnh nhân TEN là $63,1 \pm 89,2$ mg/l cao hơn không có ý nghĩa so với các bệnh nhân SJS là $54,0 \pm 50,6$ mg/l ($p > 0,05$). Như vậy giá trị CRP trung bình của các bệnh nhân nghiên cứu tăng gấp 11 lần giá trị bình thường cho thấy phản ứng viêm với tình trạng nhiễm trùng, nhiễm độc của cơ thể bệnh nhân SJS và TEN là rất lớn. Tuy nhiên, việc sử dụng kháng sinh đối với các bệnh nhân này cần phải rất thận trọng do có thể làm cho tình trạng dị ứng trở lên nặng nề hơn nhiều. Trong một nghiên cứu khác của chúng tôi cũng cho kết quả CRP tăng trong 88,9% [35]. Kết quả này cũng tương tự như Chi-Chih Hung có CRP là $56,1 \pm 6,4$ mg/l [106].

4.2.2.2. Đặc điểm các chỉ số sinh hóa máu

Mặc dù phần lớn các tổn thương tế bào gan ở các bệnh nhân dị ứng thuốc có hội chứng SJS/TEN chỉ ở mức độ nhẹ nhưng cũng có những bệnh nhân bị hoại tử tế bào gan nặng (GPT tăng hơn 10 lần bình thường). Đó là một trong những nguyên nhân dẫn đến tình trạng xuất huyết ở ạt đường tiêu hoá do gan giảm tổng hợp các yếu tố đông máu, tiên lượng rất nặng. Trong nghiên cứu này, có một bệnh nhân SJS có GPT tăng gấp gần 22 lần (894 UI/l) và GOT tăng gần 9 lần (354 UI/l) so với giá trị bình thường. Bệnh nhân này

đã được lọc máu cấp cứu do tình trạng suy gan cấp diễn ra rất nhanh, được điều trị ổn định sau hơn 1 tuần và xuất viện khỏi hoàn toàn sau 20 ngày nằm viện. Đây cũng là một trường hợp có diễn biến lâm sàng khá phức tạp trong nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho biết chỉ số GPT tăng hơn so với bình thường là 46,7% và GOT tăng 56,7% (bảng 3.18).

Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu chỉ tăng men gan GOT và GPT ở mức không quá 2 lần giá trị bình thường, trong đó GPT trung bình là $74,3 \pm 127,5$ UI/l/37°C và GOT trung bình là $63,2 \pm 70,3$ UI/l/37°C. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như Sook Jung Yun có chỉ số GPT là $58,6 \pm 98,1$ UI/l/37°C, GOT là $61,2 \pm 63,2$ UI/l/37°C [116]. Phạm Thị Hoàng Bích Dịu có tỷ lệ tăng GPT so với giá trị bình thường là 55%, tăng GOT là 65% [2]. Nguyễn Văn Đoàn có tỷ lệ tăng GPT là 29,6%, tăng GOT là 22,2% [1]. Hoàng Thị Lâm cho kết quả 43,3% bệnh nhân dị ứng thuốc có GPT tăng từ gấp đôi trở lên so với bình thường và 10% bệnh nhân có GPT tăng gấp hơn 10 lần so với bình thường [28]. Chỉ số GPT của Chi-Chih Hung là $66,4 \pm 10,0$ UI/l/37°C [106]. Nghiên cứu của Min-Suk Yang có 46% bệnh nhân tăng men gan GPT trên 2 lần, giá trị tăng cao nhất là 207 UI/l/37°C [104], tỷ lệ tổn thương gan của Phạm Công Chính là 81,25% [36], Vichit Leenutaphong là 42,6% [112] và Peggy Sekula có 11,0% bệnh nhân suy gan nặng [105].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đường máu > 6,6 mmol/l là 41,7%, axit Uric máu > 420 μ mol/l là 31,7%, rối loạn chuyển hóa Lipid gặp với tỷ lệ từ 20 - 25% các bệnh nhân nghiên cứu. Bệnh nhân TEN có tỷ lệ tăng đường máu là 75% cao hơn các bệnh nhân SJS là 36,5% với $p < 0,05$. Nghiên cứu của Phạm Thị Hoàng Bích Dịu có chỉ số đường huyết > 6,6 mmol/l là 30% [2], Hoàng Thị Tuyết có 25% bệnh nhân SJS tăng đường huyết > 6,8 mmol/l [29]. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như của một số tác giả nước ngoài [1, 2, 103, 104, 121].

Trên lâm sàng khi điều trị cho các bệnh nhân dị ứng thuốc có bọng nước nặng như hội chứng SJS và TEN, các bác sĩ chuyên khoa luôn chú ý đến sự thay đổi của các ion trong máu. Bởi vì khi các bọng nước vỡ ra, kèm theo hiện tượng mất huyết tương là sự thay đổi các chỉ số ion trong máu. Đặc biệt trên các bệnh nhân TEN. Có hai xét nghiệm để đánh giá tình trạng này là điện giải đồ và khí máu. Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi không có thay đổi nhiều về khí máu đặc biệt là chỉ số bicarbonate trong máu, đây là 1 trong 7 chỉ số đánh giá trên thang điểm SCORTEN.

Chúng tôi thấy thay đổi về điện giải đồ trong máu đáng lưu ý là tình trạng giảm $K^+ < 3,5$ mmol/l với tỷ lệ 23,3% (bảng 3.18). Kết quả của chúng tôi cao hơn nhiều so với kết quả của Nguyễn Văn Đoàn có tỷ lệ $K^+ < 3,5$ mmol/l là 9,1% [1], của Phạm Thị Hoàng Bích Dịu là 5,0% [2] và một số tác giả khác [78, 104, 116, 117]. Chi-Chih Hung có chỉ số K^+ trung bình là $4,3 \pm 0,1$ mmol/l, Na^+ là $135,8 \pm 0,6$ mmol/l, tỷ lệ hạ Na^+ máu (< 130 mmol/l) là 15,6% [106].

4.2.2.3. Đặc điểm một số chỉ số đánh giá chức năng thận

Trên lâm sàng, tổn thương thận là một trong những tổn thương nội tạng quan trọng, quyết định sự thành công hay thất bại trong điều trị. Khi đánh giá chức năng thận các bác sĩ chủ yếu dựa vào nồng độ creatinin huyết thanh. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số creatinin huyết thanh tăng > 120 $\mu\text{mol/l}$ trong 16,7% bệnh nhân và ure máu tăng $> 7,5$ mmol/l trong 26,7% (bảng 3.19). Bệnh nhân có tổn thương thận nặng nhất với chỉ số creatinin huyết thanh 820 $\mu\text{mol/l}$, ure máu là 48,7 mmol/l. Bệnh nhân này có tiền sử bị gout mạn tính, vào viện do dị ứng với allopurinol. Bệnh nhân đã được lọc máu cấp cứu, điều trị hỗ trợ tích cực, khỏi bệnh hoàn toàn không để lại di chứng, xuất viện sau 13 ngày.

Xét nghiệm nước tiểu để đánh giá tổn thương thận là cần thiết trong

điều trị, trong đó protein niệu, hồng cầu niệu là yếu tố quyết định tổn thương ở cầu thận. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có hồng cầu niệu (+) chiếm tỷ lệ là 41,7%; protein niệu > 0,3 g/l là 15%. Kết quả của chúng tôi tương tự như một số nghiên cứu ở trong và ngoài nước. Phạm Thị Hoàng Bích Dịu có tỷ lệ tăng creatinin huyết thanh là 10%, tăng ure máu là 40%, protein niệu > 0,3 g/l là 45%, hồng cầu niệu (+) là 20% [2]. Nguyễn Văn Đoàn có tỷ lệ tăng ure máu là 22,0%, protein niệu (+) là 50% [1]. Tỷ lệ tổn thương thận của Phạm Công Chính là 56,25% [36]. Bayaki Saka có tỷ lệ tổn thương thận là 22,2%, trong đó tỷ lệ bị suy thận nặng là 5,6% [78]. Chi-Chih Hung có tỷ lệ suy thận là 20,8%, protein niệu (+) là 28,3%, hồng cầu niệu (+) là 32,6% [106]. Peggy Sekula có 12% bệnh nhân suy thận nặng [105].

4.2.3. Tỷ lệ tử vong của bệnh nhân SJS và TEN

4.2.3.1. Tỷ lệ tử vong

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bệnh nhân SJS/TEN có tỷ lệ tử vong chung là 10%, trong đó tỷ lệ tử vong của các bệnh nhân SJS là 5,8% và bệnh nhân TEN là 37,5% (bảng 3. 20).

Bảng 4.4: So sánh tỷ lệ tử vong của bệnh nhân SJS và TEN

Nghiên cứu	Thời gian	Cỡ mẫu	SJS (%)	TEN (%)	Chung (%)
Vichit Leenutaphong [112]	1993	78	5,0	40,0	14,1
Yeung [114]	2005	16			12,5
Sook Jung Yun [116]	2008	33			12,1
Chi-Chih Hung [106]	2009	96			10,0
Rajaratnam [117]	2010	21		36,8	
David A. Wetter [111]	2010	27	3,4		
Bayaki Saka [78]	2013	177	4,7	40,5	12,4

Peggy Sekula [105]	2013	460			15,0
Min-Suk Yang [104]	2013	41			9,8
Nguyễn Văn Đoàn [1]	1996	57	4,3	9,1	5,3
Của chúng tôi	2014	60	5,8	37,5	10,0
p			0,989	0,956	0,879

Kết quả ở bảng trên cho thấy, tỷ lệ tử vong chung của các bệnh nhân SJS/TEN trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các tác giả nước ngoài ($p > 0,05$). Dựa vào chỉ số SCORTEN, xác suất gây tử vong ước tính trong nghiên cứu của chúng tôi theo công thức xác suất Hosmer-Lemeshow (bảng 1.2) là 5,5%. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong thực tế có giá trị gần gấp đôi tỷ lệ tử vong ước tính (ước tính/thực tế = 5,5%/10,0%). Kết quả này ngược hoàn toàn so với tác giả Phùng Thị Phương Tú có tỷ lệ tử vong ước tính/thực tế = 11,75%/7,5% [101].

Tỷ lệ tử vong của các bệnh nhân SJS/TEN trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của Nguyễn Văn Đoàn. Điều này có thể được giải thích là do nghiên cứu tác giả được thực hiện cách đây gần 20 năm, thời điểm đó dị ứng thuốc còn là vấn đề mới mẻ của thế giới cũng như ở Việt Nam. Đất nước ta sau gần 2 thập kỷ đổi mới đã có sự phát triển vượt bậc trên tất cả các lĩnh vực, trong đó có ngành y dược. Trong những năm gần đây, tỷ lệ dị ứng thuốc ở nước ta cũng như một số nước khác trên thế giới đang có xu hướng gia tăng rõ do tình trạng ô nhiễm môi trường sống, việc sử dụng thuốc bừa bãi và sự ra đời của nhiều nhóm thuốc mới. Mặt khác, nhận thức chưa đầy đủ của người dân về việc sử dụng thuốc an toàn đã làm cho dị ứng thuốc ngày càng trở thành vấn đề cần được xã hội quan tâm.

4.2.3.2. Nguyên nhân gây tử vong

Trong 60 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có 6 bệnh nhân đã tử vong tại bệnh viện hoặc gia đình xin về nhà do tình trạng của bệnh quá nặng.

Nguyên nhân tử vong được xác định do suy thận cấp là 4/6 bệnh nhân và sốc nhiễm khuẩn là 2/6 bệnh nhân (bảng 3.21).

Bảng 4.5: Phân tích tình trạng tử vong của các bệnh nhân

Bệnh nhân	Tuổi	Giới	Chẩn đoán	Thuốc gây dị ứng	Bệnh trước khi dị ứng	Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)	Ure (mmol/l)	SCOR TEN (điểm)	Nguyên nhân tử vong
1	65	Nam	SJS	Allopurinol	Gout	451	29,4	2	Suy thận cấp
2	29	Nữ	SJS	Plendin	Lupus, viêm cầu thận mạn	553	27,5	3	Suy thận cấp
3	61	Nam	SJS	Allopurinol	Gout	178	9,3	2	Suy thận cấp
4	71	Nữ	TEN	Amlordipin	Tăng huyết áp	151	38,7	2	Suy thận cấp
5	79	Nữ	TEN	Đông y	Tăng huyết áp	74	7	4	Sốc nhiễm khuẩn
6	24	Nam	TEN	Allopurinol	U lympho không Hodgkin	76	7,3	3	Sốc nhiễm khuẩn

Phân tích nguyên nhân từng trường hợp tử vong trong số 60 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, cho thấy:

- Có 2 bệnh nhân nam trên 60 tuổi, 2 bệnh nhân nữ trên 70 tuổi và 2 bệnh nhân dưới 30 tuổi. Có 3 bệnh nhân SJS, 3 bệnh nhân TEN. 3 trường hợp dị ứng với allopurinol. SCORTEN từ 2 - 4 điểm.

- Tất cả các bệnh nhân đều có bệnh mạn tính từ trước khi bị dị ứng, trong đó 2 bệnh nhân trẻ tuổi đều mắc các bệnh có tiên lượng nặng như lupus ban đỏ hệ thống có viêm cầu thận mạn, u lympho không Hodgkin.

- Thời gian điều trị từ khi nhập viện đến khi tử vong hoặc xin về phần lớn đều trước 2 tuần. Diễn biến bệnh nhanh và không đáp ứng với các phương pháp điều trị tích cực. Bệnh nhân SJS tử vong do suy thận cấp, bệnh nhân TEN chủ yếu tử vong do sốc nhiễm khuẩn.

Chúng tôi có nhận xét:

- Tất cả các trường hợp tử vong đều xảy ra trên các bệnh nhân có hệ thống miễn dịch bị suy giảm (người già có bệnh mạn tính, người trẻ mắc bệnh suy giảm hệ thống miễn dịch). Do đó, sức đề kháng của cá thể với tổn thương nhiễm độc do thuốc gây nên là rất hạn chế.

- Vấn đề chăm sóc bệnh nhân bị dị ứng thuốc: Mặc dù các phương pháp điều trị cho bệnh nhân dị ứng thuốc tiên tiến trên thế giới đã được áp dụng tại Trung tâm Dị ứng – MDLS, Bệnh viện Bạch Mai, công tác chăm sóc và điều dưỡng luôn được Lãnh đạo Bệnh viện và Ban Giám đốc Trung tâm hết sức chú trọng, các bác sĩ điều trị và điều dưỡng làm việc với tinh thần có trách nhiệm cao nhưng vấn đề cách ly điều trị cho người bệnh dị ứng thuốc nặng vẫn chưa được giải quyết triệt để. Hiện nay ở những trung tâm chuyên sâu như Bệnh viện Bạch Mai vẫn chưa có những phòng chăm sóc đặc biệt cho các bệnh nhân bị dị ứng thuốc nặng. Tất cả các bệnh nhân của chúng tôi đều được nằm điều trị trong một buồng bệnh chung, bên cạnh rất nhiều bệnh nhân bị các bệnh khác, nhiễm trùng bệnh viện là nguyên nhân chính gây nên sốc nhiễm khuẩn cho bệnh nhân trong nghiên cứu.

Phần lớn các tác giả nước ngoài cho rằng có 2 nguyên nhân chính gây tử vong cho các bệnh nhân SJS và TEN là sốc nhiễm độc và sốc nhiễm khuẩn. Suy thận cấp trong hội chứng SJS/TEN do dị ứng thuốc chính là hậu quả của hội chứng nhiễm độc do thuốc, biểu hiện trên lâm sàng bằng tăng ure, creatinin và K^+ trong máu, nếu nặng có thể thiếu niệu hoặc vô niệu, đây là tổn thương viêm thận kẽ cấp. Do đó, nguyên nhân gây tử vong hay gặp là suy thận cấp và sốc nhiễm khuẩn [78, 104, 106, 116, 117, 126].

Nghiên cứu của Bayaki Sakatrên 177 bệnh nhân SJS/TEN do dị ứng thuốc có 22 bệnh nhân tử vong, trong đó nguyên nhân do sốc nhiễm độc chiếm 22,7%, sốc nhiễm khuẩn 31,9%, mất nước và điện giải 4,5%, suy thận cấp 4,5%, viêm gan tối cấp 4,5% và không xác định rõ nguyên nhân chiếm 31,9%. Có 15 bệnh nhân TEN tử vong, nguyên nhân gặp với tỷ lệ cao nhất là sốc nhiễm độc 33,3%, sốc nhiễm khuẩn 13,3%. Bệnh nhân SJS tử vong chủ yếu do sốc nhiễm khuẩn 66,7%, mất nước và điện giải chiếm 16,7% [78].

4.3. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng dụng cụ sinh thiết da chuyên dụng (biopsy punch) cỡ 3mm, 4mm hoặc 5mm, được sản xuất bởi công ty KAI Medical, Nhật Bản. Đây là một dụng cụ sinh thiết da có hình trụ dài, với phần lưỡi dao dài 7mm, phần cán dao bằng chất liệu nhựa cứng. Với dụng cụ sinh thiết này, khi tiến hành sinh thiết sẽ lấy được toàn bộ các lớp mô học của da. Tuy nhiên, trên cùng một bệnh nhân, nếu sinh thiết da tại những thương tổn khác nhau và tại những vị trí khác nhau trên cùng một thương tổn, có thể thấy phản ứng da biểu hiện khác nhau. Do vậy, việc chọn vị trí sinh thiết da là hết sức quan trọng, một mặt phải đảm bảo về thẩm mỹ cho bệnh nhân, mặt khác phải đại diện được tổn thương da cần đánh giá. Thông thường vị trí hay được chọn là da vùng lưng hoặc thắt lưng. Đây là vùng tỳ đè nên có nhiều tổn

thương bỏng nước và không ảnh hưởng nhiều đến thẩm mỹ cũng như chức năng vận động của bệnh nhân.

4.3.1. Đặc điểm tổn thương lớp thượng bì

Thượng bì là lớp ngoài cùng của da, cấu tạo mô học gồm 5 lớp từ ngoài vào trong, gồm: lớp tế bào sừng, lớp tế bào sáng, lớp hạt, lớp tế bào gai và lớp tế bào đáy (lớp sâu nhất, gồm chủ yếu các tế bào sừng).

4.3.1.1. Tổn thương hoại tử thượng bì

Căn cứ vào mức độ tổn thương hoại tử thượng bì, người ta chia quá trình hoại tử tế bào thượng bì thành 4 giai đoạn. Ở giai đoạn sớm (giai đoạn 1 và 2) là các tổn thương trong hội chứng hồng ban đa dạng (EM), giai đoạn muộn hơn (giai đoạn 3) là các tổn thương trong hội chứng SJS và các tổn thương hoại tử thượng bì nhiễm độc là giai đoạn cuối cùng của quá trình chết theo chương trình xuất hiện ở các bệnh nhân TEN (giai đoạn 4) [21, 127].

Trong 60 mẫu sinh thiết da của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được nhuộm mô bệnh học bằng phương pháp HE và PAS, 93,3% bệnh nhân có tổn thương hoại tử thượng bì, trong đó hoại tử thượng bì toàn bộ là 66,7%, hoại tử thượng bì rải rác là 26,7% (bảng 3.22). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như của Phạm Thị Hoàng Bích Dịu có tỷ lệ hoại tử thượng bì là 95% [2]. Nghiên cứu của Hiroomi HOSAKA cho kết quả 100% (6/6 bệnh nhân) có tổn thương hoại tử thượng bì, trong khi đó chỉ có 10,3% (3/29) bệnh nhân EM có hoại tử thượng bì. Tác giả cho rằng kết quả mô bệnh học đã giúp ích rất nhiều cho chẩn đoán phân biệt giữa các bệnh nhân EM và SJS/TEN. Mặc dù SJS và TEN có những tổn thương khác nhau nhưng đều là những biểu hiện của dị ứng thuốc nặng. Mô bệnh học có thể đánh giá nguy cơ một bệnh nhân SJS có thể tiến triển thành TEN dựa vào hình ảnh hoại tử của da [127]. Nghiên cứu của Arun C. Inamadar Aparna Palit cũng cho thấy, tất cả các bệnh nhân đều có tổn thương hoại tử thượng bì (15/15 bệnh nhân)

[128]. Phạm Công Chính cho biết hoại tử thượng bì một phần chiếm 26,31%, hoại tử thượng bì hoàn toàn 68,42% [36]. Kết quả này cũng tương tự như trong một số nghiên cứu nước ngoài [68, 127, 129, 130].

Ở các bệnh nhân SJS và TEN, hầu như các tế bào thượng bì hoại tử hoàn toàn, mất sự liên kết nên các bong nước lòng nhùng, dễ trợt loét dưới một áp lực nhẹ và dấu hiệu Nikolsky dương tính ở tất cả các bệnh nhân TEN thể hiện mức độ hoại tử toàn bộ độ dày thượng bì. Dưới kính hiển vi điện tử, ở các tổn thương hoại tử thượng bì toàn bộ, lớp thượng bì chỉ còn là một màu hồng đậm bắt màu eosin, không còn thấy hình ảnh các tế bào thượng bì. Phần thượng bì kề sát với vùng thượng bì hoại tử, rải rác có một vài tế bào thượng bì hoại tử tạo thành thể bắt màu hồng đồng nhất (thể civatte) nằm xen kẽ với các tế bào biểu mô không hoại tử. Kết quả của quá trình trên dẫn đến tách phần thượng bì hoàn toàn khỏi trung bì tạo thành bong nước dưới thượng bì. Trong nghiên cứu của chúng tôi gặp thể civatte với tỷ lệ 73,3%, cao hơn so với của Phạm Thị Hoàng Bích Dịu là 15%. Kết quả này có thể được giải thích là nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu lớn hơn, các bệnh nhân có biểu hiện nặng hơn kèm theo tổn thương hoại tử thượng bì nhiều hơn.

Có thể cho rằng, tổn thương mô bệnh học da ở các bệnh nhân dị ứng thuốc có bong nước nổi bật với hình ảnh lớp thượng bì bị hoại tử còn tổn thương trung bì không có gì đặc biệt và hạ bì không có tổn thương. Điều này có thể giải thích được vì sao mặc dù biểu hiện bong nước trên da rất rầm rộ nhưng sau khi điều trị, bệnh nhân khỏi không để lại sẹo [2, 127, 128].

Hoại tử thượng bì là một quá trình chết theo chương trình (apoptosis) khác với hoại tử nói chung. Quá trình này thường ảnh hưởng đến tế bào riêng lẻ phân tán trong một khu vực cụ thể, trong khi hoại tử nói chung ảnh hưởng đến nhóm tế bào. Không giống như hoại tử, một hình thức thụ động của tế

bào chết, chết theo chương trình là một quá trình mà trong đó các tế bào tích cực tham gia vào sự sụp đổ của chính mình [68].

Hình ảnh hoại tử thượng bì có thể được coi là hình ảnh mô bệnh học điển hình của các tổn thương da dị ứng thuốc có hội chứng SJS và TEN. Khác với tổn thương mô bệnh học trong các bệnh da có bong nước khác, điển hình là bệnh Pemphigus với hình ảnh nổi bật là hiện tượng ly gai do các tự kháng thể chống lại bề mặt tế bào sừng, dẫn đến mất liên kết các tế bào này, phá vỡ cấu trúc Desmosome giữa các tế bào sừng. Lớp thượng bì gần như còn nguyên vẹn, lớp hạ bì và các phần phụ của da bị tổn thương.

4.3.1.2. Thay đổi độ dày thượng bì

Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu có độ dày lớp thượng bì đã bị thay đổi, chiếm tỷ lệ 87,6%. Sự thay đổi độ dày lớp thượng bì chủ yếu do sự thoái hóa, hoại tử của các tế bào thượng bì, thoái hóa lỏng lớp đáy và hiện tượng ly gai. Kết quả của chúng tôi thấy 90% bệnh nhân có thoái hóa lỏng lớp đáy (bảng 3.22). Trong một số tổn thương thượng bì có hiện tượng xộp bào, đó là hiện tượng phù các khoảng gian bào giữa các tế bào gai làm cho khoảng cách giữa chúng xa nhau ra. Nhiều tổn thương xộp bào có thể tạo thành các mụn nước trong thượng bì. Trong nghiên cứu này, hiện tượng xộp bào gặp trong 30% bệnh nhân (bảng 3.22). Phạm Thị Hoàng Bích Dịu cho kết quả 95% bệnh nhân có thay đổi độ dày thượng bì, nguyên nhân chính là do hoại tử toàn bộ thượng bì, 10% có thoái hóa lỏng lớp đáy, hiện tượng xộp bào gặp 20% [2]. Phạm Công Chính gặp hiện tượng xộp bào với tỷ lệ 73,68%, xâm nhiễm các tế bào viêm 31,57% [36]. Một số tác giả khác cũng cho kết quả tương tự như kết quả của chúng tôi [68, 127, 129, 130].

4.3.1.3. Thay đổi của lớp sừng

Lớp sừng là lớp ngoài cùng của da, là kết quả cuối cùng của quá trình trưởng thành của các tế bào keratin. Cấu trúc tế bào sừng gồm những sợi

keratin và các chất gian sợi là filaggrin, màng bào tương dày. Quá trình hủy hoại tế bào keratin thượng bì trong SJS và TEN là một quá trình chết tự nhiên, thể hiện là từng mảng biểu bì hoại tử bị bong ra. Trên lâm sàng, tổn thương lớp sừng tạo thành các vảy da bong, màu trắng. Ở giai đoạn bệnh thoái lui, tổn thương da khô lại tạo thành nhiều vảy bong liên tục, khi bệnh nhân gãi nhẹ có thể bong cả mảng da. Kết quả nghiên cứu cho thấy, có 25% bệnh nhân nghiên cứu có lớp sừng ở trạng thái bình thường (bảng 3.22). Hầu hết lớp sừng đã bị biến dạng hoặc teo đi, chuẩn bị bong vảy, tạo thành các lớp sừng mới do sự thoái hóa liên tục của các tế bào keratin. Nghiên cứu của tác giả Hiroomi Hosaka và Terakicũng cho kết quả tương tự như chúng tôi [127, 129].

4.3.1.4. Tổn thương bọt nước

Về cấu trúc phân tử, lớp tế bào đáy của thượng bì được cấu tạo bởi các sợi collagen hay gọi là chất nhày, chất kết dính chỉ có phản ứng dương tính khi nhuộm bằng phương pháp PAS (Periodic acid – Schiff). Trong nghiên cứu của chúng tôi có sử dụng cả phương pháp nhuộm HE và PAS trên các tiêu bản mô bệnh học, do đó có thể thấy vị trí màng đáy để xác định tổn thương bọt nước nằm ở trên hay dưới thượng bì hoặc nằm chính vị trí màng đáy.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tổn thương bọt nước xuất hiện ở tất cả các bệnh nhân, trong đó bọt nước dưới thượng bì chiếm tỷ lệ 80%, bọt nước trong thượng bì chiếm 23,3% (bảng 3.22). Trên 2 tiêu bản tổn thương da, chúng tôi thấy bọt nước có cả trong và dưới thượng bì. Bọt nước trong thượng bì trong các tổn thương da của chúng tôi có ở ngay dưới lớp sừng, không thấy có ở trên lớp đáy. Hầu hết các bọt nước này bị đẩy dần lên trên bề mặt da để có xu hướng thoát ra khỏi lớp sừng và vỡ ra ngoài. Kích thước bọt nước cũng khá đa dạng tùy thuộc vào mức độ tổn thương da của bệnh nhân. Các bọt nước nằm ngay dưới lớp sừng (trong thượng bì) tách hoàn toàn lớp sừng ra khỏi thượng bì tạo nên hình ảnh khe kẽ trong thượng bì.

Phạm Thị Hoàng Bích Dịu cũng cho kết quả tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân có tổn thương bọt nước, trong đó bọt nước dưới thượng bì chiếm tỷ lệ 80%, trong thượng bì chiếm 20% [2]. Nghiên cứu của Phạm Công Chính cho kết quả các bệnh nhân có bọt nước nằm giữa trung bì và thượng bì, tách thượng bì khỏi trung bì. 100% số bệnh nhân có xâm nhập của các tế bào viêm vùng da bị tổn thương [36]. Tổn thương bọt nước nằm chủ yếu ở lớp trung bì cho thấy phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu có tổn thương da ở mức độ nhẹ. Bọt nước xuất hiện ở lớp trung bì xuất phát từ các tổn thương xốp bào và ly gai. Những tổn thương bọt nước này bị đẩy dần lên lớp thượng bì, tạo ra khoảng trống, tách thượng bì và trung bì thành hai lớp.

Nghiên cứu của Mahil cũng cho kết quả tương tự như chúng tôi, phần lớn các bọt nước xuất hiện ở dưới thượng bì là do các tổn thương hoại tử tập trung ở thượng bì nên các dịch lỏng bị dồn nén và ép xuống lớp dưới thượng bì, tạo nên các bọt nước ở lớp trung bì [130].

Những trường hợp SJS nặng có các triệu chứng lâm sàng rất giống TEN, mặt khác hình ảnh tổn thương mô bệnh học của hai hội chứng này lại không có sự khác biệt nào đáng kể: về hoại tử thượng bì, sự thay đổi độ dày thượng bì, thoái hóa lỏng lớp đáy, hiện tượng ly gai và bọt nước trong thượng bì,...(bảng 3.22). Vì vậy, để có thể đưa ra chẩn đoán chính xác thì việc kết hợp giữa lâm sàng và mô bệnh học là điều bắt buộc. Khi đó diện tích bọt nước trên cơ thể bị loét trợt là căn cứ quan trọng để chẩn đoán và tiên lượng giai đoạn bệnh [2, 127].

4.3.1.5. Hiện tượng ly gai trong thượng bì

Ly gai trong thượng bì là hiện tượng các tế bào gai mất sự kết dính với nhau do thoái hóa các cầu nối nguyên sinh chất, tạo ra mụn nước, bọt nước ở thượng bì. Nghiên cứu của chúng tôi thấy hiện tượng ly gai trong thượng bì

xuất hiện trong 56,7% tiêu bản mô bệnh học da (bảng 3.22). Phạm Thị Hoàng Bích Dịu không tìm thấy tế bào gai lệch hình trong thượng bì của các bệnh nhân SJS và TEN [2]. Hiện tượng ly gai do làm mất cầu nối nguyên sinh chất làm các tế bào thượng bì mất ranh giới, bị biến dạng hoặc lệch hình, tạo khe kẽ trong thượng bì, là điều kiện thuận lợi để xuất hiện các tổn thương xốp bào gây phù các khoảng gian bào giữa các tế bào gai. Nghiên cứu cho thấy, hiện tượng ly gai và hiện tượng xốp bào có mối quan hệ rất chặt chẽ với nhau. Các tổn thương ly gai làm tăng nguy cơ gây hiện tượng xốp bào gấp 3,9 lần các tổn thương khác với OR = 3,9 và 95%CI: 1,1 - 13,6 với $p < 0,05$ (bảng 3.23).

Mặt khác, các tổn thương ly gai cũng làm cho quá trình hoại tử thượng bì diễn ra nhanh và mạnh hơn. Tổn thương ly gai làm tăng nguy cơ hoại tử tế bào lớp thượng bì gấp 2,5 lần các tổn thương khác với OR = 2,5 và 95%CI: 1,8 - 3,5 với $p < 0,05$ (bảng 3.24).

4.3.2. Đặc điểm tổn thương lớp trung bì

Quan sát dưới kính hiển vi điện tử, trung bì là lớp nằm dưới thượng bì, được ngăn cách bởi màng đáy, là một tổ chức liên kết cơ bản vững chắc, gồm trung bì nông và trung bì sâu. Trung bì nông rất mỏng, trung bì sâu gồm nhiều bó tổ chức liên kết chằng chịt với nhau, chủ yếu là các sợi collagen. Hình ảnh trung bì chiếm quá nửa bề mặt tiêu bản mô bệnh học da.

Tổn thương mô bệnh học ở lớp trung bì của các bệnh nhân nghiên cứu rất nghèo nàn. Ngoài các tổn thương bong nước dưới thượng bì (trong lớp trung bì) đã được trình bày ở trên, hình ảnh nổi bật của tổn thương trung bì là tất cả các bệnh nhân có xâm nhập viêm lympho bào quanh các huyết quản của trung bì nông. Có 30% bệnh nhân có trung bì nông phù nề. Rất ít gặp hình ảnh xâm nhập BCDNTT và bạch cầu ái toan trên các tổn thương da, mỗi loại chiếm 8,3% (bảng 3.25). Chúng tôi cũng không thấy có sự khác biệt về các tổn thương ở lớp trung bì giữa các bệnh nhân SJS và TEN. Sự thay đổi về tổ

chức học của da được quan sát thấy khoảng 4 giờ sau khi thuốc gây dị ứng vào cơ thể với hình ảnh nổi bật là thâm nhiễm tế bào viêm tại tổ chức da.

Trong các phản ứng viêm do nguyên nhân dị ứng, sự xuất hiện của BCDNTT và bạch cầu ái toan là không nhiều. Các tế bào này chỉ tập trung nhiều trong các phản ứng viêm có yếu tố nhiễm khuẩn, trong các tổn thương da có bội nhiễm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân được các điều dưỡng và người thân chăm sóc rất tận tình nên hầu hết không có bội nhiễm da.

Bạch cầu ái toan có trong mô viêm là dấu hiệu đặc trưng cho các phản ứng miễn dịch dị ứng và các nhiễm ký sinh trùng. Giống như BCDNTT, chúng sử dụng các phân tử dính, các tác nhân hoá hướng động để thoát khỏi dòng máu và đi vào ổ viêm. Bạch cầu ái toan cũng thực bào và bị hoạt hoá. Mặc dù BCDNTT xuất hiện trong mô viêm là dấu hiệu của một viêm cấp; trong một số thể viêm mạn tính kéo dài, khi có xâm nhập nhiều BCDNTT thì thường hoặc do vi khuẩn còn tồn tại hoặc do các chất trung gian hoá học được các đại thực bào hoặc các tế bào hoại tử giải phóng ra [17].

Khác với kết quả của chúng tôi, Phạm Thị Hoàng Bích Dịu gặp 40% bệnh nhân có xâm nhập viêm lympho bào quanh các huyết quản của trung bì nông và 5% hiện tượng viêm các huyết quản của trung bì nông [2]. Sự khác biệt này có thể được giải thích bằng nhiều nguyên nhân, nhưng nguyên nhân chính đó là sự khác biệt về cỡ mẫu nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi cũng như của Phạm Thị Hoàng Bích Dịu và nhiều tác giả khác đều cho thấy lớp hạ bì không bị tổn thương ở bệnh nhân SJS và TEN [2, 127, 129, 130].

4.4. ĐẶC ĐIỂM HÓA MÔ MIỄN DỊCH

Qua phân tích, đánh giá kết quả của nhiều nghiên cứu trên thế giới về hội chứng SJS và TEN do dị ứng thuốc, chúng tôi thấy về cơ chế bệnh học phân tử, tế bào lympho T gây độc - CD8 có vai trò quan trọng trong quá trình

hủy hoại tế bào thượng bì. Việc xác định các dấu ấn kháng nguyên lympho CD3, CD4 và CD8 trên các tổn thương da là một hướng nghiên cứu phù hợp và cần thiết, góp phần khẳng định cơ chế bệnh học phân tử của hội chứng SJS/TEN. Đến nay, chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu nào ở Việt Nam đánh giá về vấn đề này. Có thể coi đây là nghiên cứu đầu tiên ở trong nước phân tích, đánh giá đặc điểm HMMD dấu ấn CD3, CD4 và CD8 trên các tổn thương da của hội chứng SJS/TEN, nhằm làm sáng tỏ một số vấn đề sau:

- Mô tả đặc điểm, mức độ và vị trí biểu lộ của dấu ấn CD3, CD4 và CD8 trên các tổn thương da.
- Phân tích, đánh giá và bổ sung đầy đủ hơn về cơ chế hoại tử tế bào thượng bì trên các bệnh nhân SJS/TEN do dị ứng thuốc trên cơ sở nhận xét, đánh giá của các nghiên cứu nước ngoài.
- Bước đầu đánh giá vai trò của HMMD trong theo dõi, tiên lượng hội chứng SJS/TEN. Xác định mối liên quan HMMD và mô bệnh học.

4.4.1. Tỷ lệ và mức độ biểu lộ kháng nguyên CD3, CD4 và CD8

Về tỷ lệ xuất hiện:

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 180 tiêu bản nhuộm HMMD (mỗi dấu ấn kháng nguyên có 60 tiêu bản) cho thấy dấu ấn kháng nguyên CD8 xuất hiện trên tất cả các tổn thương da (100%), tỷ lệ xuất hiện dấu ấn CD3 là 92,0%; CD4 là 73,0% (biểu đồ 3.4). Như vậy, trong các bệnh nhân nghiên cứu dù ở mức độ bệnh nặng hay nhẹ, tổn thương ở giai đoạn sớm hay muộn thì CD8 đều xuất hiện với tần suất cao nhất trong cả 3 dấu ấn kháng nguyên. Chứng tỏ vai trò gây độc tế bào trực tiếp của CD8 trong các tổn thương hoại tử thượng bì.

Nghiên cứu của Caproni thấy trên các tổn thương da có sự xuất hiện của nhiều dấu ấn như: CD1a, CD4, CD8, CD40, CD40L, CD68, Fas, Fas ligand (FasL) và myeloperoxidase. Mật độ xuất hiện các kháng nguyên CD4,

CD8, CD40, CD40L, Fas và Fas ligand (FasL) ở các bệnh nhân SJS/TEN cao hơn so với các bệnh nhân EM. Tác giả cũng khẳng định CD8 là T gây độc trực tiếp tại các tổn thương hoại tử thượng bì [20].

Đáp ứng miễn dịch tế bào bởi các lympho T gây độc được thực hiện qua 2 pha. Đó là phản ứng lympho T hỗn hợp trong đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Pha đầu là pha miễn cảm liên quan đến sự tăng sinh mạnh mẽ của các tế bào T hỗ trợ (Th) và sự sản xuất Interleukin 2 (IL-2). Lúc đầu CD4 được kích thích bởi IL-1 do đại thực bào tiết ra. Khi được kích thích, CD4 tiết ra IL-2 để tự kích thích mình. Sự hoạt hoá và tăng sinh một cách mạnh mẽ các tế bào T hỗ trợ sẽ dẫn đến tăng IL-2 cục bộ. Khi có IL-2 thì các tế bào T gây độc đã tương tác với các phức hợp KN - phân tử MHC lớp I trên màng của các tế bào đích, sẽ được hoạt hoá và biệt hoá thành các lympho T gây độc. Pha thứ hai hay pha thực hiện của đáp ứng gây độc tế bào bởi tế bào T, các lympho T gây độc nhận diện các phức hợp KN - phân tử MHC lớp I trên các tế bào sừng của da, bắt đầu một chuỗi các sự kiện mà kết quả cuối cùng là phá huỷ tế bào sừng. Có hai cơ chế giết tế bào sừng cùng tồn tại và bổ sung cho nhau, đó là dung giải nhờ áp suất thẩm thấu và chết theo chương trình (apoptosis) [66].

Điều này có thể giải thích vì sao trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ xuất hiện của CD8 là 100% mẫu tổn thương da của bệnh nhân còn CD4 chỉ dương tính với 73% trường hợp, nghĩa là tại thời điểm sinh thiết, tổn thương da của các bệnh nhân khác nhau cũng ở những giai đoạn khác nhau của quá trình hoại tử tế bào thượng bì. Có bệnh nhân vào viện sớm, đang ở trong pha miễn cảm của CD4 nên có biểu lộ dương tính, miễn cảm càng mạnh thì mức độ biểu lộ dấu ấn kháng nguyên càng mạnh. Các bệnh nhân vào viện muộn hơn, càng xa giai đoạn hoạt động của T hỗ trợ - CD4 thì sẽ có biểu lộ âm tính hoặc dương tính yếu.

Mặt khác, thường thì các tế bào lympho T gây độc là các tế bào có CD8 và bị giới hạn bởi các phân tử MHC lớp I. Tuy nhiên một vài tế bào CD4 bị giới hạn bởi các phân tử MHC lớp II cũng có chức năng giống như các lympho T gây độc. Vì trên thực tế thì tất cả các tế bào có nhân trong cơ thể đều bộc lộ các phân tử MHC lớp I, do đó các lympho T gây độc có thể nhận diện được gần như bất kỳ tế bào nào của cơ thể mà đã bị biến đổi. Nghĩa là vai trò của CD8 luôn có ưu thế hơn CD4 trong quá trình gây độc tế bào [66].

Về mức độ biểu lộ: được đánh giá dựa trên 2 yếu tố:

* *Thông qua số lượng tế bào dương tính bắt màu vàng nâu trên tiêu bản HMMD ở 3 mức độ yếu, vừa và mạnh.* Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, dấu ấn kháng nguyên CD3 biểu lộ ở mức độ mạnh chiếm tỷ lệ cao nhất 43,6%, vừa 30,9% và yếu 2,5%. CD4 biểu lộ mức độ yếu là chủ yếu 84,1%, vừa 13,6% và mạnh 2,3%. CD8 biểu lộ đồng đều ở cả ba mức độ, trong đó tỷ lệ gặp cao nhất ở mức độ vừa 38,3%, yếu 35,% và mạnh 26,7% (biểu đồ 3.5). Dựa vào số tế bào dương tính thì biểu lộ của CD3 là mạnh nhất, CD8 ở mức trung bình và CD4 ở mức độ yếu.

* *Thông qua mức độ bắt màu của các tế bào dương tính ở 3 mức độ ít, vừa và nhiều.* Mặc dù kết quả đánh giá mức độ bắt màu của tế bào dương tính hoàn toàn phụ thuộc vào chủ quan của bác sĩ chuyên khoa Giải phẫu bệnh nhưng do các tiêu bản HMMD được nhuộm bằng phương pháp có quy trình chuẩn quốc tế, với các bước tuần tự theo định mức thời gian cụ thể và do cùng một kỹ thuật viên có kinh nghiệm thực hiện nên kết quả có độ tin cậy và tránh được sai số. Kết quả tại biểu đồ 3.6 cho thấy dấu ấn kháng nguyên CD3 bắt màu vừa chiếm tỷ lệ cao nhất 61,8%, ít 27,3% và nhiều 10,9%. Dấu ấn kháng nguyên CD4 bắt màu ít là chủ yếu 93,1%. Dấu ấn kháng nguyên CD8 bắt màu vừa chiếm tỷ lệ cao nhất 45,0%. Đánh giá chung thì CD3 là bắt màu mạnh nhất, CD8 ở mức trung bình và CD4 ở mức độ yếu.

Đánh giá trên cả hai tiêu chí về số lượng tế bào và mức độ bắt màu dương tính cho thấy dấu ấn kháng nguyên CD3 là mạnh nhất, CD8 ở mức trung bình và CD4 ở mức độ yếu. Kết quả này có thể được giải thích như sau:

Dị ứng là một phản ứng quá mức của hệ thống miễn dịch khi cơ thể tiếp xúc với những chất lạ. Gọi là quá mức vì các chất lạ này đều được cơ thể nhận biết và vô hại đối với những ai không bị dị ứng. Còn cơ thể của người bị dị ứng sẽ nhận ra các chất lạ và sẽ khởi động một phần hệ thống miễn dịch. Đáp ứng miễn dịch trong dị ứng thuốc là đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào được hình thành với sự sản xuất rất nhiều lymphokin từ tế bào lympho T mẫn cảm.

Tế bào CD3, CD4 và CD8 là tế bào lympho T thuộc bạch huyết cầu, có nhiệm vụ trong hệ thống miễn dịch bảo vệ cơ thể chống lại sự nhiễm trùng do vi trùng, siêu vi trùng, ký sinh trùng, nhiễm độc,...CD3 là T chung, bằng tổng của CD4 và CD8. CD4 còn được gọi là T hỗ trợ, CD8 gọi là T ức chế hay diệt. Do vậy, CD3 sẽ xuất hiện với tần suất và mức độ cao nhất. CD4 chỉ có vai trò hỗ trợ cho CD8, gián tiếp tham gia quá trình gây độc tế bào, CD8 là T gây độc trực tiếp nên sẽ có biểu lộ dương tính mạnh hơn CD4 là hoàn toàn phù hợp.

Vai trò của các tế bào T hỗ trợ trong phản ứng lympho hỗn hợp đã được chứng minh bằng cách sử dụng các kháng thể kháng dấu ấn CD4 trên màng tế bào T hỗ trợ. Trong một phản ứng lympho hỗn hợp, các tế bào T đáp ứng nhận diện các phân tử MHC lớp II khác gien cùng loài trên các tế bào kích thích và tăng sinh đáp ứng lại những điểm khác trên các phân tử này. Dùng kháng thể và bỏ thể loại bỏ các tế bào T hỗ trợ khỏi quần thể tế bào đáp ứng sẽ không còn phản ứng lympho hỗn hợp và cũng không có sự tạo thành của các lympho T gây độc. Ngoài các tế bào T hỗ trợ thì các tế bào khác như các đại thực bào cũng cần thiết đối với phản ứng lympho hỗn hợp. Khi loại bỏ

các tế bào kết dính (chủ yếu là các đại thực bào) khởi quần thể tế bào kích thích thì sẽ không có đáp ứng tăng sinh trong phản ứng lympho hỗn hợp và các lympho T gây độc chức năng cũng không được tạo ra. Nếu các tế bào T hỗ trợ không được hoạt hoá thì cũng không có hiện tượng tăng sinh tế bào T gây độc [66].

Nghiên cứu của Caproni cho rằng trong hội chứng SJS/TEN tổn thương chủ yếu được xác định bởi perforin, tế bào lympho CD8, cùng với các hoạt động của FasL+, CD40L. Các đại thực bào và bạch cầu hạt cũng có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc nâng cao thiệt hại da trong cả EM và SJS/TEN [20].

Như vậy, CD4 chỉ có vai trò kích hoạt để tạo thành các CD8 gây độc tế bào trực tiếp trên các tế bào đích nên CD4 chỉ có vai trò gây độc tế bào gián tiếp. Với vai trò hỗ trợ, CD4 chỉ biểu lộ ở mức độ vừa phải đủ để kích hoạt CD8 thực hiện gây độc tế bào, trong khi đó CD8 tăng sinh mạnh mẽ để thực hiện vai trò của mình. Kết quả là CD8 có biểu lộ mạnh hơn các CD4 trong các tổn thương da của bệnh nhân dị ứng thuốc có hội chứng SJS và TEN.

Quá trình nhiễm độc do dị ứng thuốc ở bệnh nhân SJS và TEN gây ra các tổn thương da, niêm mạc và cơ quan nội tạng. Trên da đó là quá trình hủy hoại tế bào thượng bì do nhiều yếu tố gây nên, trong đó vai trò gây độc tế bào của CD8 là quan trọng nhất. Cơ chế diệt tế bào đích của CD8 là diệt trực tiếp bởi yếu tố hoại tử u (TNF), hoặc diệt trực tiếp bởi chất tiết của CD8 là perforin (chất gây thủng), hoặc diệt tế bào sừng thông qua việc gắn với Fas-FasL để hoạt hóa quá trình chết theo chương trình (apoptosis), đồng thời khởi động quá trình chết của tế bào sừng [66].

Các perforin là một họ gồm 6 esterase được gọi là các granzyme có ký hiệu từ A đến F, một số proteoglycan trọng lượng phân tử cao, và một số cytokine gây độc khác nhau như TNF. Sự hoạt hoá của lympho T gây độc sẽ

dẫn đến cả sự xuất hiện của các hạt trong bào tương lẫn sự bộc lộ của perforin bên trong các hạt này để tạo ra các lỗ thủng, có tác dụng thúc đẩy sự thâm nhập vào của các chất có tác dụng thủy phân gây phá hủy tế bào đích [66].

Nghiên cứu của Isabelle Viard - Leveugle cho thấy các tế bào T hoạt hóa tiết ra một lượng lớn yếu tố hoại tử u (TNF- α) và Interferon IFN-g, cả hai cytokine này đều tăng sự biểu hiện và hoạt động của nitric oxide synthase trong hủy hoại các tế bào keratin. Kết quả của quá trình này có tác dụng hiệp đồng gây độc tế bào với các tế bào CD8 dẫn đến hiện tượng chết hàng loạt các tế bào thượng bì trong hội chứng SJS/TEN do dị ứng thuốc [98].

Nghiên cứu của Riichiro Abe, cho rằng quá trình chết tự nhiên của các tế bào sừng trong SJS/TEN được gây ra bởi một sự tương tác giữa Fas và FasL. Tuy nhiên, tác giả cho biết FasL hầu như không phát hiện trên tế bào sừng. Giả thuyết rằng FasL được tiết ra bởi các tế bào đơn nhân máu ngoại vi, và tương tác với Fas thể hiện trên tế bào sừng trong SJS/TEN [131].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với lý thuyết về cơ chế gây độc tế bào của CD8. Sự xuất hiện của CD8 mạnh hơn CD4 trong nghiên cứu cho thấy quá trình hủy hoại tế bào thượng bì có vai trò rất quan trọng của các tế bào T gây độc - CD8. Các CD4 với vai trò hỗ trợ, giúp đỡ hệ thống miễn dịch chống lại sự nhiễm độc do dị ứng thuốc và nhiễm trùng do các tổn thương da có bọt nước bị vỡ. Ưu thế trên các tổn thương do dị ứng thuốc tại thời điểm nghiên cứu là quá trình hủy hoại tế bào sừng thông qua cơ chế diệt tế bào đích của các CD8 chứ không phải là quá trình tái tạo da có sự hỗ trợ, giúp đỡ của các tế bào CD4. Mặt khác, tế bào CD4 có tác dụng tiết ra các interleukin 2 (IL-2). Chính IL-2 kích thích sự tăng sinh và biệt hóa của lympho bào T và B và tế bào diệt tự nhiên NK. IL-2 cũng có chức năng ức chế đáp ứng miễn dịch bằng cách tạo ra hiện tượng chết theo chương trình của tế bào T qua trung gian của Fas và kích thích hoạt tính của tế bào T hỗ trợ.

4.4.2. Giá trị biểu lộ kháng nguyên CD3, CD4 và CD8

Để đánh giá số lượng tế bào dương tính biểu lộ của các dấu ấn kháng nguyên, trên mỗi tiêu bản HMMD, chúng tôi thực hiện chụp 3 ảnh dưới vật kính x40 của kính hiển vi điện tử ở vị trí vi trường có số lượng tế bào dương tính tập trung cao nhất, có đủ cả lớp thượng bì, trung bì và hạ bì, đảm bảo không bị trùng lặp. Tổng số có 540 ảnh HMMD chụp được và ghi lại.

Việc đếm các tế bào dương tính biểu lộ dấu ấn kháng nguyên được thực hiện dưới sự trợ giúp của phần mềm imageJ, nhằm tránh bỏ sót hoặc trùng lặp các tế bào dương tính bắt màu. Giá trị thu được là trung bình cộng của kết quả đếm tế bào dương tính trên 3 ảnh đã chụp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.26) cho thấy trong 60 bệnh nhân nghiên cứu, tổng số tế bào dương tính của CD3 là cao nhất 1075 tế bào, sau đó đến CD8 là 872 tế bào, thấp nhất là CD4 có 256 tế bào.

Giá trị biểu lộ của CD3 là $17,9 \pm 13,0$ tế bào/vi trường, CD4 là $4,3 \pm 5,2$ tế bào/vi trường, CD8 là $14,5 \pm 9,8$ tế bào/vi trường. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với lý thuyết miễn dịch học, giá trị của CD3 bằng tổng của CD4 và CD8. Sự khác biệt thể hiện ở sự thay đổi về tỷ lệ phân bố của CD4 và CD8 trong CD3 có sự đảo ngược. Ở người bình thường, số tế bào CD4 chiếm khoảng 2/3 số tế bào CD3 và CD8 chiếm 1/3 số tế bào CD3. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ CD4/CD3 của các bệnh nhân nghiên cứu là 0,24 (256/1075), tỷ lệ CD8/CD3 là 0,81 (872/1075).

Nghiên cứu của Nguyễn Văn Đoàn cho biết trong huyết thanh của các bệnh nhân dị ứng thuốc có tỷ lệ CD4/CD3 là 0,54 và CD8/CD3 là 0,40 [1]. Kết quả này cho thấy, trong nghiên cứu của chúng tôi, CD8 là tác nhân trực tiếp gây độc tế bào dẫn đến quá trình hủy hoại tế bào sùng. Tuy nhiên, CD8 là các tế bào có hoạt tính gây độc chức năng. Nếu loại bỏ các tế bào CD4 khỏi phản ứng lympho hỗn hợp thì sẽ mất hoạt tính gây độc tế bào của các tế bào

CD8. Các kết quả trên cho thấy cần phải có các tế bào T hỗ trợ để hoạt hoá các tế bào T gây độc cũng như các tế bào lympho B [66].

Như vậy, quá trình hoại tử tế bào thượng bì với ưu thế của các lympho T gây độc tế bào đã chứng tỏ cơ chế bệnh học phân tử của các bệnh nhân SJS và TEN là cơ chế gây độc tế bào, có sự tham gia tích cực của các tế bào CD8. Trong khi đó, CD4 với vai trò là các tế bào T hỗ trợ chỉ xuất hiện ở mức trung bình. Với kết quả này, gợi ý cho các bác sĩ điều trị trên lâm sàng nên áp dụng các thuốc ức chế sự hoạt động của các CD4, CD8 làm hạn chế quá trình hủy hoại tế bào thượng bì, giảm tổn thương da do dị ứng thuốc gây nên [98].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ CD4/CD8 trên HMMD là 0,29 (256/872). Nghiên cứu của Nguyễn Văn Đoàn cho biết tỷ lệ CD4/CD8 trong máu của người bị dị ứng thuốc là $2,05 \pm 2,52$, người khỏe mạnh là $1,12 \pm 0,26$ [1]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ đảo ngược của CD4/CD8 trên HMMD cho thấy CD8 đã tăng rất nhiều trong khi CD4 không tăng, hoặc tăng rất ít. Sự tăng đáng kể các tế bào CD8 tỷ lệ thuận với quá trình hủy hoại tế bào thượng bì cho thấy vai trò diệt trực tiếp tế bào sừng của các tế bào CD8 là không thể phủ nhận.

Bằng các nghiên cứu thực nghiệm trên lâm sàng, hiện nay các bác sĩ đã áp dụng điều trị cho các bệnh nhân dị ứng thuốc nặng bằng liệu pháp globulin miễn dịch liều cao truyền tĩnh mạch (IVIg) với mục đích làm ức chế sự hoạt động của CD4 và CD8. Ngoài ra, người ta còn sử dụng một số thuốc khác với mục đích tương tự có tác dụng điều hòa miễn dịch như: Thalidomide, Cilosporin, Cyclophosphamide, thuốc đối kháng yếu tố hoại tử u TNF,...[86, 89, 132-134].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tại bảng 3.26 cho thấy giá trị biểu lộ của CD3, CD4 và CD8 ở các bệnh nhân SJS cao hơn so với bệnh nhân TEN ($p < 0,05$). Điều này có thể được giải thích là các bệnh nhân TEN có quá trình

hoại tử thượng bì diễn ra mạnh hơn các bệnh nhân SJS nên các tế bào lympho cũng tham gia với mức độ mạnh hơn. Chính vì vậy, lympho bào sẽ bị mất đi cùng với sự hoại tử thượng bì, tổn thương da càng nặng thì lympho càng giảm nhiều. Do đó, việc xác định giá trị biểu lộ của các tế bào CD3, CD4 và CD8 phần nào tiên lượng được mức độ nặng của bệnh và có thể ước lượng được mức độ hoại tử da của bệnh nhân. Một số tác giả nước ngoài cũng cho kết quả tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi [20, 23, 24, 71, 98, 135, 136].

Các dấu ấn kháng nguyên CD3, CD4 và CD8 sẽ bị mất đi cùng với sự ly giải của các tế bào sừng và chết theo chương trình song song với quá trình chết theo chương trình của các tế bào sừng ở lớp thượng bì. Mặt khác, bệnh nhân SJS có tổn thương da nhẹ hơn bệnh nhân TEN nên các tế bào lympho đang ở trong giai đoạn miễn cảm mạnh, sự tăng sinh tế bào T hỗ trợ - CD4 sẽ dẫn đến kích thích, hoạt hóa và tăng sinh nhiều tế bào T gây độc - CD8. Kết quả là sự xuất hiện các dấu ấn lympho ở các bệnh nhân nặng như hội chứng TEN là thấp hơn so với các tổn thương nhẹ như trong SJS.

4.4.3. Biểu lộ kháng nguyên CD3, CD4 và CD8 trên các lớp mô học da

Trong nghiên cứu này chúng tôi đánh giá biểu lộ của các dấu ấn theo các lớp mô học da gồm: thượng bì, trung bì và hạ bì.

Về tỷ lệ xuất hiện các dấu ấn theo các lớp mô học da:

Kết quả của chúng tôi cho thấy các dấu ấn kháng nguyên tập trung phần lớn ở lớp trung bì, sau đó đến lớp thượng bì và gần như không có ở hạ bì. Tỷ lệ xuất hiện CD3, CD4 và CD8 ở lớp trung bì tương ứng là 62,7%; 77,3% và 58,0%. Tỷ lệ chung của cả 3 dấu ấn kháng nguyên ở lớp trung bì là 62,6%, thượng bì là 37,2% (biểu đồ 3.7). Nghiên cứu của Caproni cho thấy trên các tổn thương da mật độ xuất hiện của CD4 dày hơn CD8, cả CD4 và CD8 đều thâm nhiễm ở lớp thượng bì và có rất ít ở lớp hạ bì [20].

Về giá trị biểu lộ kháng nguyên CD3, CD4 và CD8 ở lớp trung bì, cao hơn lớp thượng bì, khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,001$ (bảng 3.27). Ở lớp trung bì, giá trị của CD3 là $11,2 \pm 12,1$ tế bào/vi trường, CD4 là $3,3 \pm 4,9$ tế bào/vi trường, CD8 là $8,4 \pm 8,3$ tế bào/vi trường và giá trị chung 3 dấu ấn là $23,0 \pm 20,4$ tế bào/vi trường. Như vậy, tất cả các dấu ấn kháng nguyên đều biểu lộ cao nhất ở trung bì, sau đó đến thượng bì, gần như không thấy ở hạ bì.

Theo cấu trúc mô học da, lớp trung bì là nơi tập trung của các mạch máu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, trong các tổn thương mô bệnh học của bệnh nhân SJS và TEN, có hiện tượng phù nề trung bì nông và tập trung các lympho bào quanh các huyết quản của trung bì nông. Tại trung bì nông, các lympho bào tập trung thành đám để thực hiện chức năng miễn dịch chống lại quá trình nhiễm trùng, nhiễm độc. Ở các tổn thương nặng, các lympho bào có xu hướng vượt lên khỏi màng đáy để có mặt tại lớp thượng bì thực hiện chức năng miễn dịch theo từng chức phận cụ thể. Màng đáy với vai trò là hàng rào ngăn cách giữa thượng bì và trung bì, diễn ra quá trình thoát lympho bào miễn dịch từ trung bì lên thượng bì. CD8 với vai trò độc tế bào, tập trung tại lớp sừng thực hiện quá trình hủy hoại tế bào sừng, gây ra hiện tượng chết tế bào. Tổn thương da càng nặng thì CD8 xuất hiện càng nhiều ở lớp thượng bì. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn các bệnh nhân có mức độ bị bệnh nhẹ, chỉ số SCORTEN trung bình là $1,3 \pm 1,0$ điểm, các tổn thương da nặng chiếm tỷ lệ thấp nên phần lớn các tế bào CD3, CD4 và CD8 tập trung ở lớp trung bì.

Caproni cho rằng sự xuất hiện của các dấu ấn kháng nguyên CD4 và CD8 ở trung bì nhiều hơn ở thượng bì, có rất ít ở hạ bì. CD4 hoặc CD8 đóng một vai trò quan trọng trong sự hủy hoại tế bào thượng bì chết theo chương trình, chủ yếu là bằng cách gây quá mức tác động của MHC lớp I vào tế bào sừng và tăng hoạt tính CD8 gây độc tế bào [20].

Đánh giá sự xuất hiện của các dấu ấn kháng nguyên giữa 2 nhóm SJS và TEN nhận thấy:

Giá trị biểu lộ CD3, CD4 và CD8 ở lớp trung bì của các bệnh nhân SJS lớn hơn các bệnh nhân TEN với $p < 0,01$ (bảng 3.28). Trong một số nghiên cứu khác cũng có những kết luận tương tự, sự khác biệt của các dấu ấn lympho chỉ thấy được rõ nhất ở lớp trung bì. Do đây là nơi tập trung chủ yếu các tế bào lympho tham gia vào quá trình đáp ứng miễn dịch của cơ thể [21, 74, 135, 137, 138].

Wen-Hung Chung cho rằng ở các tổn thương bong nước của bệnh nhân SJS -TEN chủ yếu là các tế bào CD8, T gây độc và tế bào diệt tự nhiên. Đây là thủ phạm gây nên quá trình hoại tử của các tế bào thượng bì. Kết quả này cũng tương tự như ở một số nghiên cứu nước ngoài khác [20, 21, 70, 73, 139].

Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng nhận thấy ở lớp thượng bì, giá trị biểu lộ CD4 và CD8 của các bệnh nhân TEN lớn hơn các bệnh nhân SJS với $p < 0,05$ (bảng 3.28). Điều này cho thấy, các tế bào CD4 và CD8 đã tham gia rất tích cực vào quá trình hoại tử lớp thượng bì. Ở các tổn thương da nặng như bệnh nhân TEN thì sự xuất hiện các dấu ấn CD4 và CD8 càng nhiều, và ngược lại ở các tổn thương da nhẹ hơn như bệnh nhân SJS thì sự xuất hiện các dấu ấn này thấp hơn. Chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt về biểu lộ của dấu ấn CD3 trên các bệnh nhân SJS và TEN ở lớp thượng bì.

4.4.4. Liên quan giữa HMMD và mô bệnh học

Liên quan với hoại tử thượng bì:

Phản ứng dị ứng là những biểu hiện bệnh lý thường cấp tính và tái diễn do sự tiếp xúc các chất lạ. Cơ chế của bệnh được cho là đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào không có sự tham gia của các globulin miễn dịch mà do tế bào lympho T đặc hiệu đã mẫn cảm với kháng nguyên, sự tiếp xúc giữa chúng sẽ giải phóng lymphokin. Ở giai đoạn đầu của quá trình dị ứng là phản

ứng viêm. Viêm là phản ứng của mô và mạng vi tuần hoàn của nó đối với tác nhân xâm phạm. Đặc trưng của viêm là sinh ra các chất trung gian viêm, làm cho các chất dịch và bạch cầu thoát ra khỏi mạch đi vào các mô xung quanh.

Tương ứng với các tổn thương giai đoạn đầu của quá trình dị ứng, phản ứng mô da được biểu hiện trên hình ảnh mô bệnh học là hiện tượng phù nề trung bì, tăng tập trung các lympho bào quanh các huyết quản của trung bì. Do vậy, trên hình ảnh HMMD xuất hiện nhiều tế bào lympho ở quanh các huyết quản tại trung bì.

Tương tác giữa các lympho T và đại thực bào trong quá trình hủy hoại tế bào sừng là sự tác động tương hỗ. Lympho bào có thể bị hoạt hoá sản xuất ra các lymphokin, một trong các lymphokin này là IFN- γ là một yếu tố kích thích chính của bạch cầu đơn nhân và đại thực bào. Các cytokin sinh ra từ các đại thực bào bị hoạt hoá (monokin) lại hoạt hoá các lympho bào. Chính chúng cũng sản xuất ra các chất trung gian hoá học của viêm, làm cho phản ứng viêm có thể tồn tại dai dẳng [17].

Nghiên cứu của Tohyama cho thấy có 4 mức độ đánh giá tổn thương trên mô bệnh học trên da có bong nước của SJS và TEN. Tương ứng với hình ảnh mô bệnh học cũng có 4 mức độ tổn thương thâm nhiễm của các dấu ấn CD16 trên tiêu bản hóa mô miễn dịch. Trong đó, các tổn thương của hội chứng EM ở giai đoạn 1 (thâm nhiễm nhẹ), tổn thương trong SJS ứng với giai đoạn 2 và 3 (thâm nhiễm vừa) và giai đoạn thâm nhiễm nhiều tương ứng với các tổn thương hoại tử thượng bì nhiễm độc trong hội chứng TEN [21].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị biểu lộ CD3 và CD4 ở các bệnh nhân chưa có tổn thương hoại tử thượng bì lớn hơn ở các bệnh nhân đã có tổn thương thượng bì ($p < 0,05$). Tuy nhiên, biểu lộ CD8 ở các bệnh nhân có và chưa có tổn thương hoại tử thượng bì là như nhau với $p > 0,05$ (bảng 3.29). Điều này cho thấy, khi tham gia vào quá trình hủy hoại thượng bì, có

một số lượng không nhỏ tế bào lympho CD3 và CD4 bị mất đi cùng với sự bong ra của các tế bào sừng đã trưởng thành theo quá trình chết tự nhiên. Chính các tế bào lympho này đã thúc đẩy quá trình chết theo chương trình diễn ra nhanh và mạnh hơn. Mặt khác, ở các bệnh nhân chưa có tổn thương hoại tử thượng bì tương ứng với giai đoạn lympho T ở pha miễn cảm, các lympho T tăng sinh, biệt hóa, kích thích sinh tế bào T gây độc tế bào. Giai đoạn này, ưu thế chủ yếu là các CD3 và CD4. CD8 biểu lộ ở pha thực hiện, T gây độc tấn công và tiêu diệt các tế bào sừng gây hoại tử thượng bì.

Vai trò của CD8 được biểu hiện rõ hơn khi đánh giá giữa các bệnh nhân có hoại tử thượng bì toàn bộ và rải rác. Giá trị biểu lộ CD3, CD4 và CD8 ở các bệnh nhân có tổn thương hoại tử thượng bì rải rác lớn hơn các bệnh nhân có tổn thương thượng bì toàn bộ với $p < 0,05$ (bảng 3.30). Điều này thấy rõ vai trò của các tế bào CD8 trong sự hủy hoại tế bào thượng bì, các tế bào CD8 càng giảm mạnh chứng tỏ quá trình hoại tử càng diễn ra mạnh.

Liên quan đến quá trình thoái hóa cầu nối nguyên sinh chất:

Mối liên quan này được thể hiện bằng giá trị biểu lộ CD3, CD4 và CD8 các bệnh nhân không có hiện tượng ly gai có giá trị lớn hơn ở các bệnh nhân có tổn thương này với $p < 0,05$ (bảng 3.31).

Quá trình thoái hóa cầu nối nguyên sinh chất là một phần của quá trình hoại tử các tế bào thượng bì, thể hiện bằng việc mất ranh giới giữa các tế bào thượng bì. Nếu quá trình ly gai diễn ra mạnh chứng tỏ có sự tham gia tích cực của các tế bào lympho và tế bào lympho cũng sẽ bị mất đi cùng với sự hủy hoại của tế bào thượng bì. Kết quả này cũng được khẳng định bởi một số tác giả nước ngoài [20, 70, 138, 140].

4.4.5. Liên quan giữa HMMD và yếu tố tiên lượng bệnh

Liên quan với chỉ số SCORTEN:

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, giá trị biểu lộ CD4 và CD8 ở các bệnh nhân có SCORTEN < 2 điểm lớn hơn các bệnh nhân SCORTEN \geq 2 điểm với $p < 0,05$ (bảng 3.32). Như vậy ở những bệnh nhân mức độ bệnh nặng hơn, nguy cơ tử vong cao hơn thì số tế bào lympho thấp hơn, chứng tỏ có một lượng lớn tế bào lympho T đã chết theo chương trình cùng với các tế bào thượng bì.

Liên quan với tình trạng tử vong của bệnh nhân:

Ở các bệnh nhân tử vong có giá trị biểu lộ CD8 thấp hơn các bệnh nhân khỏi bệnh ($p < 0,001$). Điều này được giải thích là do quá trình gây độc tế bào thượng bì ở các bệnh nhân đã tử vong diễn ra mạnh mẽ. Phần lớn các bệnh nhân tử vong do sốc nhiễm độc, gây suy thận cấp. Ở các bệnh nhân này, CD8 đã tham gia vào quá trình gây hủy hoại tế bào sùng rất mạnh nên số lượng giảm nhiều hơn so với các bệnh nhân khác. Mặt khác, tất cả các bệnh nhân tử vong đều có hệ miễn dịch bị suy giảm do mắc các bệnh ác tính từ trước đó như lupus ban đỏ hệ thống, u lympho không Hodgkin hoặc đã cao tuổi nên số lượng CD8 thấp hơn là điều dễ hiểu. Chúng tôi không thấy có sự khác biệt về giá trị biểu lộ của CD4 giữa bệnh nhân tử vong và khỏi bệnh với $p > 0,05$ (bảng 3.33).

Tuy nhiên, giá trị biểu lộ CD3 ở các bệnh nhân tử vong cao hơn các bệnh nhân khỏi bệnh ($p < 0,001$) cho thấy có sự mất điều hòa của các tế bào lympho T trong các phản ứng dị ứng thuốc nặng. Tế bào CD3 là T chung của đáp ứng miễn dịch đã được tăng cường một cách không kiểm soát, mất kết nối thông tin với các tế bào CD4 và CD8.

Khi điều trị cho bệnh nhân dị ứng thuốc, thuốc chủ yếu sử dụng là ức chế miễn dịch, hay dùng là các chế phẩm corticosteroid. Nếu bệnh nhân đáp

ứng tốt với corticosteroid thì phản ứng miễn dịch được điều chỉnh trở về bình thường, trạng thái cân bằng miễn dịch được cải thiện, biểu hiện bệnh thuyên giảm và các triệu chứng lâm sàng sẽ mất dần.

Ở những bệnh nhân không đáp ứng với các thuốc ức chế miễn dịch thì quá trình cân bằng miễn dịch không được tái lập, CD3 được tăng cường quá mức, mất kết nối với CD4 và CD8, dẫn tới CD3 tăng mà CD4 và CD8 vẫn không thay đổi nhiều. Đáp ứng miễn dịch ở các bệnh nhân SJS/TEN rất khác nhau tùy thuộc vào đáp ứng với thuốc điều trị và sức đề kháng của mỗi cá thể. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như trong nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài khác [20, 24, 71, 140].

KẾT LUẬN

Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, mô bệnh học và HMMD trên 60 bệnh nhân có hội chứng SJS/TEN do dị ứng thuốc, gồm 30 nam và 30 nữ, tuổi trung bình $47,3 \pm 15,8$, chúng tôi xin rút ra một số kết luận như sau:

1. Về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

- Thuốc gây dị ứng hay gặp là thuốc hạ axit Uric trong máu allopurinol, thuốc đông y, thuốc chống động kinh tegretol. Nhóm thuốc gây dị ứng hay gặp nhất là kháng sinh.

- Đặc điểm lâm sàng rất đa dạng và phong phú:

- ✓ Các triệu chứng toàn thân: ngứa là 98,3%, đau rát da 93,3%, ho và đau họng 90%, đau đầu chóng mặt 66,7%, đái khó 56,7%,...

- ✓ Các tổn thương da: ban xuất huyết trên da 100%, mụn nước 96,7%, tổn thương da “hình bia bắn” 83,3%, bọng nước 75,5%, loét da 73,3%. Dấu hiệu Nikolsky (+) trong 23,3%.

- ✓ Các tổn thương niêm mạc hốc tự nhiên: loét miệng họng 98,3%, tổn thương mắt 80%, loét sinh dục 56,7%, loét mũi và loét hậu môn cùng có tỷ lệ 18,3%, loét tai 16,7%.

Hầu hết các tổn thương lâm sàng của bệnh nhân TEN đều có biểu hiện nặng nề hơn các bệnh nhân SJS.

- Đặc điểm cận lâm sàng: Phần lớn các bệnh nhân có mức độ thay đổi không nhiều về các chỉ số cận lâm sàng cơ bản. Thiếu máu gặp 16,7%, giảm tiểu cầu 11,7%. Tỷ lệ tăng GOT 56,7%, GPT là 46,7%, tăng đường máu 41,7%, tăng axit Uric máu 31,7%, tăng ure 26,7% và tăng creatinin 16,7%.

Bệnh nhân SJS/TEN có tỷ lệ tử vong chung là 10%, của các bệnh nhân SJS là 5,8% và TEN là 37,5%.

2. Về đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch

2.1. Đặc điểm mô bệnh học

Tổn thương mô bệnh học của các bệnh nhân SJS và TEN là loại tổn thương lớp thượng bì (93,3%) với hình ảnh toàn bộ độ dày thượng bì hoại tử tạo thành một lớp bất màu hồng đồng nhất, làm mất độ dày lớp thượng bì (86,7%), bong nước hình thành dưới thượng bì (80%) hoặc trong thượng bì (23,3%), có thoái hóa lỏng lớp đáy (90%) và thể bất màu hồng đồng nhất trong thượng bì – thể civatte (73,3%), có thể có hiện tượng ly gai (56,7%) và hiện tượng xóp bào (30%). Tổn thương lớp trung bì không nhiều chủ yếu là xâm nhập viêm các lympho bào quanh các huyết quản của trung bì nông, có thể thấy trung bì nông phù nề. Không thấy hình ảnh tổn thương lớp hạ bì.

2.2. Đặc điểm hóa mô miễn dịch

- Tỷ lệ xuất hiện trên tổn thương da: của CD8 là 100%, CD3 là 92,0%, CD4 là 73,0%.
- Mức độ biểu lộ: dấu ấn kháng nguyên CD3 biểu lộ mạnh, CD8 biểu lộ vừa và CD4 biểu lộ yếu.
- Giá trị biểu lộ: CD3 có giá trị cao nhất, sau đó đến CD8 và CD4. Bệnh nhân SJS có giá trị biểu lộ các dấu ấn KN cao hơn bệnh nhân TEN.
- Phân bố biểu lộ: CD3, CD4 và CD8 tập trung chủ yếu ở trung bì là 62,6%, thượng bì là 37,2% và hạ bì 0,2%. Giá trị biểu lộ cao nhất ở trung bì, sau đó đến thượng bì và hạ bì.
- Liên quan giữa HMMD và mô bệnh học: giá trị biểu lộ CD3, CD4 và CD8 có liên quan đến tổn thương hoại tử thượng bì, hiện tượng ly gai.
- Liên quan HMMD với yếu tố tiên lượng bệnh:

Giá trị biểu lộ CD4 và CD8 ở các bệnh nhân có SCORTEN < 2 điểm lớn hơn các bệnh nhân SCORTEN ≥ 2 điểm ($p < 0,05$). Giá trị biểu lộ CD8 ở các bệnh nhân tử vong thấp hơn các bệnh nhân khỏi bệnh ($p < 0,001$).

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi xin đưa ra một số kiến nghị sau:

1. Nên thận trọng khi dùng các thuốc có tỷ lệ bị dị ứng cao như: allopurinol, carbamazepine. Đồng thời cần nghiên cứu sâu hơn về kiểu gen có liên quan chặt chẽ đối với hai loại thuốc này: HLA-B*5801 và HLA-B*1502 ở các bệnh nhân Việt Nam nói riêng và cộng đồng châu Á nói chung.
2. Bổ sung về cơ chế bệnh học phân tử của hội chứng SJS và TEN là cơ chế hỗn hợp với sự tham gia của nhiều yếu tố, trong đó CD8 có vai trò quan trọng trong cơ chế hoại tử tế bào thượng bì.
3. Nếu kinh phí cho phép, căn cứ thực tế lâm sàng nên làm thêm kỹ thuật mô bệnh học và hóa mô miễn dịch (đấu ấn CD3, CD4 và CD8) trên các tổn thương da có bong nước của hội chứng SJS và TEN do dị ứng thuốc để có thêm giá trị cho chẩn đoán cũng như tiên lượng trong điều trị.

NHỮNG CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU

1. **Lương Đức Dũng (2013)** “Đặc điểm dị ứng thuốc có hội chứng Stevens-Johnson và Lyell do Carbamazepine và Allopurinol”, Tạp chí Y học thực hành, số 8 (878), tr. 31 - 34.
2. **Lương Đức Dũng (2013)** “Tổn thương cơ quan nội tạng trên bệnh nhân dị ứng thuốc có hội chứng Lyell”, Tạp chí Y học thực hành, số 9 (879), tr. 23 - 25.
3. **Lương Đức Dũng (2013)** “Đặc điểm chỉ số SCORTEN của bệnh nhân dị ứng thuốc có hội chứng Stevens - Johnson và Lyell”, Tạp chí Y học thực hành, số 9 (879), tr. 118 - 120.
4. **Lương Đức Dũng (2013)** “Nhân trường hợp hội chứng Stevens - Johnson do dị ứng Allopurinol tử vong do suy thận”, Tạp chí Y học thực hành, số 10 (884), tr. 120 - 122.
5. **Lương Đức Dũng (2013)** “Nhân trường hợp hội chứng Lyell do dị ứng Biseptol có tổn thương gan, thận điều trị thành công”, Tạp chí Y học thực hành, số 11 (893), tr. 10 - 12.
6. **Lương Đức Dũng (2014)** “Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng dị ứng thuốc có hội chứng Stevens - Johnson và Lyell do Carbamazepine”, Tạp chí Y học lâm sàng - Bệnh viện Bạch Mai, số 76, tr. 49 - 56.
7. **Lương Đức Dũng, Hoàng Thị Lâm, Nguyễn Văn Đoàn (2014)** “Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của hội chứng Stevens - Johnson và Lyell do dị ứng thuốc”, Tạp chí Nghiên cứu y học - Trường Đại học Y Hà Nội, tập 86, số 1, tr. 15 - 23.
8. **Lương Đức Dũng, Hoàng Thị Lâm, Nguyễn Văn Đoàn, Nguyễn Văn Hưng, Trịnh Tiên Phong, Nguyễn Huy Bình (2014)** “Đặc điểm hóa mô miễn dịch của hội chứng Stevens - Johnson và Lyell do dị ứng thuốc”, Tạp chí Y học thực hành, số 10 (938), tr. 120 - 123.
9. **Lương Đức Dũng, Hoàng Thị Lâm, Nguyễn Văn Đoàn, Nguyễn Văn Hưng, Trịnh Tiên Phong, Nguyễn Huy Bình (2014)** “Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học của hội chứng Stevens - Johnson và Lyell do dị ứng thuốc”, Tạp chí Y học thực hành, số 12 (946), tr. 103 - 107.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đoàn, N.V., *Góp phần nghiên cứu dị ứng thuốc tại khoa Dị ứng - MDLS Bệnh viện Bạch mai (1991-1995)*. Luận án Tiến sỹ khoa học y dược, trường Đại học Y Hà Nội, 1996.
2. Dịu, P.T.H.B., *Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học của một số thể dị ứng thuốc có bong nước tại khoa Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch mai (2004-2005)*. Luận văn Thạc sỹ Y học chuyên ngành Dị ứng – MDLS, trường Đại học Y Hà Nội, 2005.
3. Harr, T. and L.E. French, *Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome*. Orphanet J Rare Dis, 2010. **5**: p. 39.
4. Thức, P.V., *Góp phần nghiên cứu dị ứng thuốc ở một số khu vực Hải Phòng*. Luận án Tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội, 1993.
5. Kulkantrakorn, K., et al., *HLA-B*1502 Strongly Predicts Carbamazepine-Induced Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Thai Patients with Neuropathic Pain*. Pain Practice, 2012. **12**(3): p. 202-208.
6. Somkrua, R., et al., *Association of HLA-B*5801 allele and allopurinol-induced stevens johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis*. BMC Medical Genetics, 2011. **12**.
7. Pei Chen, P.D., Juei-Jueng Lin, M.D., Chin-Song Lu, M.D., , et al., *Carbamazepine-Induced Toxic Effects and HLA-B*1502 Screening in Taiwan*. The New England Journal of Medicine 2011. **364**(12).
8. Somkrua, R., et al., *Association of HLA-B*5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis*. BMC Med Genet, 2011. **12**: p. 118.
9. Man, C.B., et al., *Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese*. Epilepsia, 2007. **48**(5): p. 1015-8.
10. Jantararoungtong, T., et al., *HLA-B*58:01 allele is strongly associated with allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in a Thai*

- population. *Clinical and Translational Allergy*, 2014. **4**(Suppl 3): p. P120.
11. Tangamornsuksan, W., et al., *Relationship Between the HLA-B*1502 Allele and Carbamazepine-Induced Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis*. *JAMA Dermatology*, 2013. **149**(9): p. 1025.
 12. Kwok, J. and K.M. Kwong, *Detection of HLA-B*58:01, the susceptible allele for allopurinol-induced hypersensitivity, by loop-mediated isothermal amplification*. *Br J Dermatol*, 2013. **168**(3): p. 526-32.
 13. Đoàn, N.V., *Nghiên cứu hội chứng Stevens - Johnson và Lyell do dị ứng thuốc tại Khoa Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai từ năm 1997- 2002*. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 2005. **33**(1): p. 57-63.
 14. Fernando, S.L., *The management of toxic epidermal necrolysis*. *Australas J Dermatol*, 2012. **53**(3): p. 165-71.
 15. Julie Gueudry, J.-C.R., Michel Binaghi, Gisèle Soubrane, Marc Muraine, *Risk Factors for the Development of Ocular Complications of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis*. *Arch Dermatol*, 2009. **2**(145): p. 157-162.
 16. Murrell, L.R.A.I.D.é.d.é.e.F., *Erythema Multiforme, Stevens –Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis*. *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology*, 3rd edition., 2011. **3**: p. 1-8.
 17. Lê Đình Roanh, N.V.H., *Bệnh học viêm*. *Giải phẫu bệnh học*, Trường Đại học Y Hà nội, Nhà xuất bản y học Hà Nội, 2005: p. 50-70.
 18. Hợp, T.V., *Tổn thương cơ bản tế bào và mô*. *Giải phẫu bệnh học*, Trường Đại học Y Hà nội, Nhà xuất bản y học Hà Nội, 2005: p. 7-15.
 19. Dương, Đ.V., *Kỹ thuật hoá mô miễn dịch*. *Tài liệu đào tạo kỹ thuật viên chuyên ngành Giải phẫu bệnh - Tế bào học*, Trung tâm Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Bạch Mai, 2002: p. 110-124.
 20. Caproni, M., et al., *The CD40/CD40 ligand system is expressed in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum*. *Br J Dermatol*, 2006. **154**(2): p. 319-24.

21. Tohyama, M., et al., *Possible involvement of CD14+ CD16+ monocyte lineage cells in the epidermal damage of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. Br J Dermatol, 2012. **166**(2): p. 322-30.
22. de Araujo, E., et al., *Death ligand TRAIL, secreted by CD1a+ and CD14+ cells in blister fluids, is involved in killing keratinocytes in toxic epidermal necrolysis*. Exp Dermatol, 2011. **20**(2): p. 107-12.
23. Ishida, T., et al., *Stevens-Johnson Syndrome associated with mogamulizumab treatment of adult T-cell leukemia / lymphoma*. Cancer Science, 2013. **104**(5): p. 647-650.
24. Porebski, G., et al., *In vitro drug causality assessment in Stevens-Johnson syndrome - alternatives for lymphocyte transformation test*. Clin Exp Allergy, 2013. **43**(9): p. 1027-37.
25. Hải, N.Q., *Đặc điểm hội chứng Stevens - Johnson ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi đồng II từ năm 2007-2009*. Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh, 2009. **13**(6): p. 130-135.
26. Khang, L.V., *Góp phần nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán đặc hiệu dị ứng thuốc do kháng sinh tại Khoa Dị ứng- MDLS, Bệnh viện Bạch Mai (1981- 1990)*. Luận án Tiến sỹ khoa học Y Dược, Hà nội, 1994: p. 59-94.
27. Hùng, T.N., *Nghiên cứu đặc điểm tổn thương mắt và đánh giá hiệu quả điều trị trong các hội chứng do dị ứng thuốc*. Luận văn Thạc sỹ Y học, Trường Đại học Hà nội, 2003.
28. Lâm, H.T., *Tình hình dị ứng thuốc tại khoa Dị ứng - MDLS, Bệnh viện Bạch mai trong ba năm (1997-1999)*. Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ nội trú bệnh viện khóa XXI (1997-2000) chuyên ngành Dị ứng- MDLS, trường Đại học Y Hà Nội, 2000: p. 32-71.
29. Tuyết, H.T., *Nhận xét đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và điều trị Hội chứng Stevens - Johnson tại khoa Dị ứng - MDLS, Bệnh viện Bạch mai (2000-2002)*. Luận văn Thạc sỹ Y học chuyên ngành Dị ứng - MDLS, Trường Đại học Y Hà nội, 2002: p. 26-58.

30. Vinh, N.T.H., *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị hội chứng Lyell tại Bệnh viện Da liễu Trung ương*. Khoá luận tốt nghiệp bác sỹ đa khoa, Trường Đại học Y Hà nội., 2011.
31. Adam M. Quinn, K.B., Brian K. Bonish, Jonathan Curry, Kenneth B. Gordon, James Sinacore, Richard Gamelli, Brian J. Nickoloff, *Uncovering Histologic Criteria With Prognostic Significance in Toxic Epidermal Necrolysis*. Arch Dermatol, 2005. **141**: p. 683-687.
32. Byrom, L., T. Zappala, and J. Muir, *Toxic epidermal necrolysis caused by over the counter eyedrops*. Australas J Dermatol, 2013. **54**(2): p. 144-6.
33. Breathnach, S.M., *Erythema Multiforme, Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis*. Rook’s Textbook of Dermatology, Volume 1, Eighth Edition, 2010. **1**: p. 1-22.
34. Đoàn, N.V., *Tình hình dị ứng thuốc*. Dị ứng thuốc lâm sàng, Trường Đại học Y Hà Nội, Nhà xuất bản y học, Hà nội 2010: p. 26-27.
35. Lương Đức Dũng, H.T.L., Nguyễn Văn Đoàn, *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của hội chứng Stevens-Johnson và Lyell do dị ứng thuốc*. Tạp chí Nghiên cứu Y học, 2014. **86**(1): p. 15-23.
36. Chính, P.C., *Nghiên cứu tổn thương da, test phát hiện thuốc gây dị ứng và một số xét nghiệm trước, sau điều trị bệnh nhân dị ứng thuốc*. Luận án Tiến sỹ khoa học Y Dược, chuyên ngành Da liễu, Trường Đại học Y Hà Nội, 2010: p. 1-126.
37. Hague, J.S., et al., *Two cases of pustular toxic epidermal necrolysis*. Clin Exp Dermatol, 2011. **36**(1): p. 42-5.
38. Meyer Sauter, P.M., P. Goetschel, and S. Lautenschlager, *Mycoplasma pneumoniae and mucositis - part of the Stevens-Johnson syndrome spectrum*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2012. **10**(10): p. 740-745.
39. Aversano, M., et al., *Levofloxacin induced Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis overlap syndrome: case reports*. Clinical and Translational Allergy, 2014. **4**(Suppl 3): p. P91.

40. Valeyrie-Allanore, L., et al., *Mechanisms that limit proliferative potential of drug-specific LTT in drug-induced severe cutaneous adverse reaction patients*. *Clinical and Translational Allergy*, 2014. **4**(Suppl 3): p. O1.
41. Ziemer, M.K., S. H. Liss, Y. Mockenhaupt, M., *Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with lupus erythematosus: a descriptive study of 17 cases from a national registry and review of the literature*. *Br J Dermatol*, 2012. **166**(3): p. 575-600.
42. Lipowicz, S., et al., *Prognosis of generalized bullous fixed drug eruption: comparison with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. *Br J Dermatol*, 2013. **168**(4): p. 726-32.
43. Fernandez, T.D., et al., *Contributions of pharmacogenetics and transcriptomics to the understanding of the hypersensitivity drug reactions*. *Allergy*, 2014. **69**(2): p. 150-8.
44. Biswal, S. and S.S. Sahoo, *Paracetamol induced Stevens-Johnson syndrome - toxic epidermal necrolysis overlap syndrome*. *International Journal of Dermatology*, 2013: p. n/a-n/a.
45. Hafiji, J., et al., *Radiotherapy: a protective role for toxic epidermal necrolysis?* *Br J Dermatol*, 2010. **162**(5): p. 1139-41.
46. Chiu, M.L., et al., *Association between HLA-B*58:01 allele and severe cutaneous adverse reactions with allopurinol in Han Chinese in Hong Kong*. *Br J Dermatol*, 2012. **167**(1): p. 44-9.
47. Choong-Chor Chang¹, M., Chun-Lai Too², BSc, Shahnaz Murad², MSc, and Suraiya Hani Hussein¹, MRCP, *Association of HLA-B*1502 allele with carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in the multi-ethnic Malaysian population*. *International Journal of Dermatology*, 2011. **50**: p. 221-224.
48. Dainichi, T., et al., *Stevens-Johnson syndrome, drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis caused by allopurinol in patients with a common HLA allele: what causes the diversity?* *Dermatology*, 2007. **215**(1): p. 86-8.

49. Genin, E., et al., *Genome-wide association study of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Europe*. Orphanet J Rare Dis, 2011. **6**: p. 52.
50. Ueta, M., et al., *Strong association between hla-a*02:06 and acetaminophen-related stevens-johnson syndrome with severe mucosal involvements in the Japanese*. Clinical and Translational Allergy, 2014. **4**(Suppl 3): p. P11.
51. Rive, C., et al., *HLA class I-drug-T-cell receptor interactions in SJS/TEN*. Clinical and Translational Allergy, 2014. **4**(Suppl 3): p. P2.
52. Wu, K. and N.J. Reynolds, *Pharmacogenetic screening to prevent carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a critical appraisal*. Br J Dermatol, 2012. **166**(1): p. 7-11; discussion 11-4.
53. Yang, C.W.O., et al., *HLA-B*1502-bound peptides: Implications for the pathogenesis of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2007. **120**(4): p. 870-877.
54. Koomdee, N., et al., *HLA-B*15:02 genotype associated with hypersensitivity syndrome to lamotrigine in Thai population*. Clinical and Translational Allergy, 2014. **4**(Suppl 3): p. P121.
55. Zimmermann, S., et al., *Effects of immunomodulating therapies on mortality in patients with severe cutaneous adverse reactions in comparison with supportive care only: a systematic review*. Clinical and Translational Allergy, 2014. **4**(Suppl 3): p. P15.
56. Kaniwa, N., et al., *HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients*. Epilepsia, 2010. **51**(12): p. 2461-5.
57. Choong-Chor Chang, M., Chun-Lai Too, BSc, Shahnaz Murad, MSc, and Suraiya Hani Hussein, MRCP, *Association of HLA-B*1502 allele with carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in the multi-ethnic Malaysian population*. International Journal of Dermatology, 2011. **50**: p. 221-224.

58. Saito, Y., et al., *Medication tendencies for inducing severe ocular surface symptoms in Japanese Stevens-Johnson Syndrome / toxic epidermal necrolysis patients*. *Clinical and Translational Allergy*, 2014. **4**(Suppl 3): p. P88.
59. Feldmeyer, L., et al., *Skin Detachment and Regrowth in Toxic Epidermal Necrolysis*. *Case Rep Dermatol*, 2010. **2**(1): p. 60-64.
60. Weinborn, M., et al., *An immunohistochemical study of the granulysin expression of 6 types of proven adverse cutaneous drug reaction*. *Clinical and Translational Allergy*, 2014. **4**(Suppl 3): p. P3.
61. Paul, C.W., P; Adle,H; Wechsler,J; Garchon, H; Revuz and Roujeau,J C, *Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis*. *British Journal of Dermatology*, 1996. **134**: p. 710-714.
62. Lissia, M., et al., *Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease)*. *Burns*, 2010. **36**(2): p. 152-63.
63. Fania, L., et al., *Ocular mucous membrane pemphigoid after Lyell syndrome: occasional finding or predisposing event?* *Ophthalmology*, 2012. **119**(4): p. 688-93.
64. Lee, H.Y., et al., *The role of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis: a retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized centre*. *Br J Dermatol*, 2013. **169**(6): p. 1304-9.
65. Abdelmoneim E.M.Kheir, A.A.H., Ibrahim G. Eldawla-Ibrahim, *Stevens Johnson syndrome secondary to Phenobarbitone*. *Khartoum Medical Journal*, 2012. **5**(1): p. 703 - 706.
66. Anh, P.T.T., *Tế bào lympho T và đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào*. *Miễn dịch học*, Trường Đại học Y Hà Nội, Nhà xuất bản y học, Hà nội, 2005: p. 32-41.
67. Grando, S.A., et al., *Apoptolysis: a novel mechanism of skin blistering in pemphigus vulgaris linking the apoptotic pathways to basal cell shrinkage and suprabasal acantholysis*. *Experimental Dermatology*, 2009. **18**(9): p. 764-770.

68. Paquet, P., G.E. Pierard, and P. Quatresooz, *Novel treatments for drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome)*. *Int Arch Allergy Immunol*, 2005. **136**(3): p. 205-16.
69. Mario Lissia, P.M., Antonio Bulla, Corrado Rubino, *Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease)*. *Burns*, 2010. **36**(2): p. 152–163.
70. Chung, W.H., et al., *Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. *Nat Med*, 2008. **14**(12): p. 1343-50.
71. Iwai, S., et al., *Distinguishing between erythema multiforme major and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis immunopathologically*. *Journal of Dermatology*, 2012. **39**(9): p. 781-786.
72. Borish, L.C. and J.W. Steinke, *Cytokines and chemokines*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2003. **111**(2): p. S460-S475.
73. Caproni, M., et al., *Expression of cytokines and chemokine receptors in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis*. *British Journal of Dermatology*, 2006. **155**(4): p. 722-728.
74. Quaglino, P., et al., *Serum interleukin-13 levels are increased in patients with Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis but not in those with erythema multiforme*. *British Journal of Dermatology*, 2007. **0**(0): p. 184-185.
75. Sandra Knowles, N.H.S., *Clinical risk management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum*. *Dermatologic Therapy*, 2009. **22**: p. 441-451.
76. Moreau, J.F., et al., *Epidemiology of Ophthalmologic Disease Associated with Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis in Hospitalized Children in the United States*. *Pediatr Dermatol*, 2013.
77. Saka, B., et al., *Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in sub-Saharan Africa: a multicentric study in four*

- countries*. International Journal of Dermatology, 2013. **52**(5): p. 575-579.
78. Bayaki Saka, F.B.-T., Felix A. Atadokpe 'de', Le'on Kobangue, Pascal Antoine Niamba, Hugues Ade 'gbidi, Hubert G. Yedomon, Adama Traore ', and Vincent P. Pitche *Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in sub-Saharan Africa: a multicentric study in four countries*. International Journal of Dermatology 2013. **52**: p. 575–579.
79. Jordan D. Fein, K.L.H., *Stevens–Johnson Syndrome*. n engl j med, 2005(15): p. 352.
80. Schneider, G., et al., *A systematic review of validated methods for identifying erythema multiforme major/minor/not otherwise specified, Stevens-Johnson Syndrome, or toxic epidermal necrolysis using administrative and claims data*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2012. **21 Suppl 1**: p. 236-9.
81. Calota, D., et al., *Management of severe Stevens–Johnson syndrome*. BMC Infectious Diseases, 2013. **13**(Suppl 1): p. P95.
82. Wu, J., Y.-Y. Lee, and W.-H. Chung, *The role of malignancy in the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. Clinical and Translational Allergy, 2014. **4**(Suppl 3): p. P21.
83. Knowles, S., *Clinical risk management of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum*. Dermatologic Therapy, 2009. **22**: p. 441-451.
84. Schroeder, J., et al., *New insights in Stevens Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis syndrome*. Clinical and Translational Allergy, 2014. **4**(Suppl 3): p. P92.
85. Sylvie Bastuji-Garin, B.R., Robert S. Stern, Neil H. Shear, FRCPC; Luigi Naldi, Jean-Claude Roujeau, *Clinical Classification of Cases of Toxic Epidermal Necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome, and Erythema Multiforme*. Arch Dermatol, 1993. **129**: p. 92-96.

86. Tang, Y.H., et al., *Poor relevance of a lymphocyte proliferation assay in lamotrigine-induced Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis*. Clin Exp Allergy, 2012. **42**(2): p. 248-54.
87. Pierre-Dominique Ghislain, J.-C.R., *Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. Evidence-based Dermatology, Second Edition, 2008. **ch61**: p. 613-620.
88. Bayaki Saka¹, F.B.-T., Felix A. Atadokpe^{de}³, P.A.N. Le'on Kobangue⁴, Hugues Ade'gbidi³, and A.T.a.V.P.P. Hubert G. Yedomon³, *Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in sub-Saharan Africa: a multicentric study in four countries*. International Journal of Dermatology 2013. **52**: p. 575-579.
89. Creamer, D.W., S., *Research in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (TEN): a network of specialist TEN centres is needed to undertake effective clinical studies and therapeutic trials*. British Journal of Dermatology 2013. **169**: p. 1175-1179.
90. Barvaliya, M., et al., *Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS-TEN overlap: A multicentric retrospective study*. Journal of Postgraduate Medicine, 2011. **57**(2): p. 115-119.
91. Mahalakshmi, V., et al., *Toxic epidermal necrolysis in lenalidomide treated patient with HIV*. BMC Infectious Diseases, 2014. **14**(Suppl 3): p. O28.
92. Guegan, S., et al., *Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis*. J Invest Dermatol, 2006. **126**(2): p. 272-6.
93. Sylvie Bastuji - Garin, N.F., *SCORTEN A severity of illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis*. J Invest Dermatol, 2000. **115**: p. 149-153.
94. Mockenhaupt, M., *Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy*. J Dtsch Dermatol Ges, 2009. **7**(2): p. 142-60; quiz 161-2.

95. Kannitakis, J., *Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin*. European Journal of Dermatology, 2012. **12**(4): p. 390-401.
96. Paul A.J. Kolarsick, B., Maria Ann Kolarsick, MSN, ARNP-C, and Carolyn Goodwin, APRN-BC, FNP, *Anatomy and Physiology of the Skin*. Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology, 2009. **10**: p. 1-11.
97. Vũ Hoàng Ánh, T.T.P., *Tổng quan về hóa mô miễn dịch*. Bài giảng Mô bệnh học, Trung tâm đào tạo, Bệnh viện Bạch Mai, 2014. **1**: p. 435-447.
98. Viard-Leveugle, I., et al., *TNF-alpha and IFN-gamma 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): p. 489-98.
99. Yin, Y., X.X. Wang, and R.A. Mariuzza, *Crystal structure of a complete ternary complex of T-cell receptor, peptide-MHC, and CD4*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. **109**(14): p. 5405-10.
100. Trung, L.T., *Bông: những kiến thức chuyên ngành*. Nhà xuất bản Y học, Hà nội, 2003.
101. Phùng Thị Phương Tú, N.V.Đ., *Áp dụng thang điểm SCORTEN trong tiên lượng bệnh nhân hội chứng Stevens - Johnson, Lyell do dị ứng thuốc*. Tạp chí Nghiên cứu Y học, 2013. **81**(5).
102. Chia-Chun Ang, M., and Yong-Kwang Tay, MD, *Hematological abnormalities and the use of granulocyte-colony-stimulating factor in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. International Journal of Dermatology 2011. **50**: p. 1570-1578.
103. Zajicek, R., et al., *Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome at the Prague Burn Centre 1998-2008*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012. **26**(5): p. 639-43.

104. Yang, M.S., et al., *Clinical features and prognostic factors in severe cutaneous drug reactions*. Int Arch Allergy Immunol, 2013. **162**(4): p. 346-54.
105. Sekula, P., et al., *Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. J Invest Dermatol, 2013. **133**(5): p. 1197-204.
106. Hung, C.C., et al., *Acute renal failure and its risk factors in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. Am J Nephrol, 2009. **29**(6): p. 633-8.
107. Vân, N.T., *Đánh giá tình trạng tổn thương tế bào gan trên bệnh nhân dị ứng thuốc điều trị tại khoa Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai năm 2000-2003*. Tạp chí Y học Việt Nam, 2004. **305**(12): p. 12-17.
108. Yap FBB, W.M., Pubalan M, *Stevens - Johnson syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) In Sarawak: A Four Years' Review*. Egyptian Dermatology Online Journal, 2008. **1**(4): p. 1.
109. Wen Yi Ding, M., MBBS, Chew Kek Lee, MRCP, and Siew Eng Choon, FRCP, *Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia*. International Journal of Dermatology, 2010. **49**: p. 834-841.
110. Cát Vân Anh, N.V.Đ., *Triệu chứng lâm sàng và tổn thương kết mạc trên bệnh nhân dị ứng thuốc*. Tạp chí Nghiên cứu Y học, 2012. **80**(3): p. 113-118.
111. Wetter, D.A. and M.J. Camilleri, *Clinical, Etiologic, and Histopathologic Features of Stevens-Johnson Syndrome During an 8-Year Period at Mayo Clinic*. Mayo Clinic Proceedings, 2010. **85**(2): p. 131-138.
112. Vichitleenutaphong, A., Puasuthinittharm, and Patchareesunthorpalin, M., *Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thailand*. International Journal of Dermatology, 1993. **32**(6).
113. Yim, H., et al., *A Clinical Study of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Efficacy of Treatment in Burn Intensive*

- Care Unit*. Journal of the Korean Surgical Society, 2010. **78**(3): p. 133-139.
114. Yeung, C.K., L.K. Lam, and H.H. Chan, *The timing of intravenous immunoglobulin therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. Clin Exp Dermatol, 2005. **30**(5): p. 600-2.
 115. Gerdts, B., A.F. Vloemans, and R.W. Kreis, *Toxic epidermal necrolysis: 15 years' experience in a Dutch burns centre*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007. **21**(6): p. 781-8.
 116. Yun, S.J., et al., *Serum lactate dehydrogenase is a novel marker for the evaluation of disease severity in the early stage of toxic epidermal necrolysis*. Dermatology, 2008. **217**(3): p. 254-9.
 117. Rajaratnam, R., et al., *Toxic epidermal necrolysis: retrospective analysis of 21 consecutive cases managed at a tertiary centre*. Clin Exp Dermatol, 2010. **35**(8): p. 853-62.
 118. Charles R. Taylor, R.T.G., Jason Handwerker and Lyn M. Duncan, *Case 34-2009: A 20-Year-Old Man with Sore Throat, Fever, and Rash*. N Engl J Med, 2009. **361**: p. 1787-96.
 119. El Ghonemi, M., et al., *Toxic epidermal necrolysis following treatment of pseudotumour cerebri: a case report*. Cases J, 2009. **2**: p. 9402.
 120. Bang, D., et al., *Drug-induced Stevens-Johnson syndrome: case series from tertiary care centre in Gujarat*. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012. **21**(4): p. 384-395.
 121. Watanabe, R., et al., *Critical factors differentiating erythema multiforme majus from Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN)*. European Journal of Dermatology, 2011. **21**(6): p. 889-894.
 122. Setareh Mamishi, M., Fatemeh Fattahi,MD, Zahra Pourpak,MD, PhD, Farzaneh Mirza Aghaee,MD, Zeinab Moinfar,MD, Mahmoud Mohammadi,MD, Mahmoud Ashrafi,MD, and Mostafa Moin,MD, *Severe cutaneous reactions caused by barbiturates in seven Iranian children*. International Journal of Dermatology 2009. **48**: p. 1254-1261.

123. Mockenhaupt, M., et al., *Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study*. J Invest Dermatol, 2008. **128**(1): p. 35-44.
124. Byrom, L., T. Zappala, and J. Muir, *Dermatological reactions to ophthalmic preparations: more than meets the eye*. Australas J Dermatol, 2014. **55**(2): p. 95-8.
125. Smith, S.D., et al., *Role of nanocrystalline silver dressings in the management of toxic epidermal necrolysis (TEN) and TEN/Stevens-Johnson syndrome overlap*. Australas J Dermatol, 2014.
126. Koh, M.J. and Y.K. Tay, *Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Asian children*. J Am Acad Dermatol, 2010. **62**(1): p. 54-60.
127. Hosaka, H., et al., *Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: frozen-section diagnosis*. J Dermatol, 2010. **37**(5): p. 407-12.
128. Inamadar, A.C. and A. Palit, *Hydrogen-Cyanamide-Related Severe Cutaneous Reactions Simulating Erythema multiforme and Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis*. Exogenous Dermatology, 2004. **3**(1): p. 26-29.
129. Teraki, Y., M. Shibuya, and S. Izaki, *Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis due to anticonvulsants share certain clinical and laboratory features with drug-induced hypersensitivity syndrome, despite differences in cutaneous presentations*. Clin Exp Dermatol, 2010. **35**(7): p. 723-8.
130. Mahil, S.K., et al., *New blisters in a patient treated for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis*. Clin Exp Dermatol, 2014. **39**(1): p. 63-5.
131. Riichiro Abe, T.S., Akihiko Shibaki, Hideki Nakamura, Hirokazu Watanabe, and Hiroshi Shimizu, *Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome Are Induced by Soluble Fas Ligand*. American Journal of Pathology, 2003. **162**(5).

132. Huang, Y.C., Y.C. Li, and T.J. Chen, *The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis*. Br J Dermatol, 2012. **167**(2): p. 424-32.
133. Gaitanis, G., et al., *Treatment of toxic epidermal necrolysis with the combination of infliximab and high-dose intravenous immunoglobulin*. Dermatology, 2012. **224**(2): p. 134-9.
134. Scott Worswick, J.C., *Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of treatment options*. Dermatologic Therapy, 2011. **24**: p. 207-218.
135. Mizukawa, Y. and T. Shiohara, *Nonpigmenting fixed drug eruption as a possible abortive variant of toxic epidermal necrolysis: immunohistochemical and serum cytokine analyses*. Clin Exp Dermatol, 2010. **35**(5): p. 493-7.
136. Rozieres, A., et al., *Role of T cells in nonimmediate allergic drug reactions*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2009. **9**(4): p. 305-10.
137. Satoshi Kawasaki, K.N., Chie Sotozono, Andrew J Quantock, Shigeru Kinoshita, *Conjunctival inflammation in the chronic phase of Stevens–Johnson syndrome*. Ophthalmology, 2000(84): p. 1191–1193.
138. Quaglino, P., et al., *Serum levels of the Th1 promoter IL-12 and the Th2 chemokine TARC are elevated in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and correlate with soluble Fas ligand expression. An immunoenzymatic study from the Italian Group of Immunopathology*. Dermatology, 2007. **214**(4): p. 296-304.
139. Takahashi, R., et al., *Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome*. J Immunol, 2009. **182**(12): p. 8071-9.
140. Hirahara, K., et al., *Differences in immunological alterations and underlying viral infections in two well-defined severe drug eruptions*. Clin Exp Dermatol, 2010. **35**(8): p. 863-8.

PHỤ LỤC 1

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU DỊ ỨNG THUỐC

Số TT

A. Hành chính

Họ và tên bệnh nhân:.....

Mã bệnh án:

Tuổi: Giới: 1. Nam 2. Nữ

Địa chỉ:..... 1. Thành thị 2. Nông thôn

Trình độ văn hoá: 1. ĐH và sau ĐH 2. CĐ và TH chuyên nghiệp
3. THPT 4. THCS 5. Tiểu học 6. Không học

Nghề nghiệp: 1. CB, công chức 2. Lao động chân tay (công nhân, nông dân)
3. Nghề khác (buôn bán, lái xe, nội trợ) 4. Nghỉ hưu 5. Học sinh

Số điện thoại liên hệ:.....

Ngày vào viện:..... Chẩn đoán lúc vào:.....

Ngày ra viện:..... Chẩn đoán lúc ra:.....

Số ngày nằm viện:.....

Tình trạng ra viện: 1. Khỏi hoàn toàn 2. Không đỡ 3. Tử vong

B. Nội dung:

1. Lý do vào viện:.....

2. Bệnh sử (khai thác bệnh sử dị ứng theo mẫu 25B của tổ chức y tế thế giới)

2.1. Lý do dùng thuốc:.....

2.2. Loại thuốc, liều lượng và hàm lượng các thuốc đã và đang dùng nghi gây dị ứng

Tên thuốc	Nhóm thuốc	Hàm lượng	Liều lượng
1.			
2.			

3.			
4.			
5.			

2.3. Đường vào của thuốc:

- Tiêm tĩnh mạch Truyền tĩnh mạch Tiêm bắp
 Uống Bôi ngoài da Khí dung
 Nhỏ mắt, mũi Khác

2.4. Khối lượng thuốc nghi gây dị ứng đã dùng cho tới khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên (bao nhiêu viên/ lọ/ ống/ ml/ tube):.....

2.5. Khoảng thời gian xuất hiện triệu chứng dị ứng đầu tiên sau khi tiếp xúc với thuốc:

- Dưới 30 phút Từ 30 - 60 phút Từ 1 - 6 giờ
 Từ 7 - 12 giờ Từ 12 - 24 giờ Từ 1 - 6 ngày
 Từ 7 - 14 ngày Trên 14 ngày

2.6. Nguồn gốc thuốc:

- Theo y lệnh thầy thuốc
 Tự điều trị Nguồn gốc khác:

.....

2.7. Lần dị ứng thuốc:

- Lần 1 Lần 2 Lần 3 > 3 lần

3. Tiền sử:

3.1 Tiền sử bản thân:

3.1.1 Tiền sử dị ứng do thuốc: Có Không

3.1.1.1 Loại thuốc đã gây dị ứng (tên thuốc):.....

3.1.1.2. Loại hình dị ứng thuốc:.....

3.1.2 Tiền sử dị ứng khác:

- Dị ứng thức ăn Dị ứng thời tiết

- Viêm mũi dị ứng
- Viêm da Atopy
- Hen phế quản
- Loại hình khác:

3.2. Tiền sử dị ứng gia đình:

	Loại hình dị ứng	Nguyên nhân dị ứng
Ông/bà (nội/ngoại)		
Cha/mẹ		
Anh/chị/em ruột		
Con ruột		

4. Triệu chứng lâm sàng:

4.1. Cơ năng:

Sốt : Có, Nhiệt độ: Không sốt

Triệu chứng	Có	Không
Choáng váng, khó chịu		
Khó thở		
Ho, đau họng		
Buồn nôn, nôn		
Ngứa		
Đau, rát da		
Đau đầu		
Đau bụng		
Rối loạn tiêu hóa		
Chứng sợ ánh sáng		
Đái khó, đát buốt		
Khác:		

4.2. Thực thể:

- Tồn thương da:

Hình thái tổn thương	Có	Không	Ghi chú
“Hình bia bắn”			
Mụn nước			
Bọng nước			
Dát xuất huyết			
Loét trợt da			
Khác			

- Diện tích da có bọng nước:

< 10%

10 - 30%

> 30%

- Dấu hiệu Nikolsky: Dương tính (+) / Âm tính (-)

- Tổn thương niêm mạc

Loét các hốc tự nhiên	Có	Không	Ghi chú
Mắt			
Miệng			
Bộ phận sinh dục			
Mũi			
Tai			
Hậu môn			

- Tổn thương cơ quan nội tạng

	Có	Không	Đặc điểm
Hô hấp			
Tiêu hoá			
Thận, tiết niệu			
Tim mạch			
Thần kinh			

5. Cận lâm sàng:

5.1. Công thức máu:

- Số lượng hồng cầu: T/ l, Hemoglobin: g/l, Hematocrit:

- Số lượng bạch cầu: G/l, Số lượng tiểu cầu: G/l

- Công thức bạch cầu: Tỷ lệ BCĐNTT: % , Lympho: % ,

Ái toan: % , Ái kiềm: % , Mono: %

5.2. CRP (bình thường CRP huyết thanh < 5 mg/l):.....mg/l

5.3. Sinh hoá máu:

Ure: mmol/l Đường: mmol/l

Creatinin: $\mu\text{mol/l}$ HbA1C: %

GOT: U/l/37⁰C Acid. Uric: $\mu\text{mol/l}$

GPT: U/l/37⁰C Bilirubin toàn phần: mmol/l

GGT: U/l/37⁰C Bilirubin trực tiếp: mmol/l

Cholesterol: mmol/l Bilirubin gián tiếp: mmol/l

Triglycerid: mmol/l Albumin: g/l

HDL-C: mmo/l Protein: g/l

LDL-C: mmol/l CK: U/L

Ferritin: ng/ml (30-400) CK-MB U/L

Điện giải đồ:

Khí máu:

Na⁺: mmol/l

pH:

K⁺: mmol/l

pCO₂

Cl⁻: mmol/l

pO₂

HCO₃⁻: mmol/l

HCO₃⁻: mmol/l

Ca⁺⁺: mmol/l

HCO₃chuẩn: mmol/l

Prothrombin: s

BB: mmol/l

PT: % (70-1400)

BE: mmol/l

PT-INR:

SatO₂: %

APTTs		SatO ₂ :	%
APTT bệnh/chứng:	(0,85-1,2)	COHb:	%
Fibrinogen bằng pp trực tiếp:	(2-4)	MetHb:	%
Định lượng D-Dimer:	(<0,48mg/l)	tHb:	g/dl

5.4. Tổng phân tích nước tiểu:

Protein: g/l Hồng cầu: Trụ hạt:

5.5. Kết quả Xquang phổi:.....

5.6. Điện tâm đồ:.....

5.7. Siêu âm ổ bụng:.....

5.8. Khác:.....

6. Điểm SCORTEN:.....

PHỤ LỤC 2

TRUNG TÂM GIẢI PHẪU BỆNH – BỆNH VIỆN BẠCH MAI GIẤY XÉT NGHIỆM MÔ BỆNH HỌC – HÓA MÔ MIỄN DỊCH

Họ và tên bệnh nhân:.....

Tuổi:.....Giới: Nam/Nữ. Giường số:.....TT Dự ứng-MDLS, BVBM

Mã bệnh án:.....Mã số tiêu bản:.....

Chẩn đoán:..... Vị trí sinh thiết da:.....

KẾT QUẢ

1. Mô bệnh học

TT	Đặc điểm tổn thương	Có	Không
1	Các tổn thương thượng bì		
1.1	Độ dày của thượng bì bình thường		
1.2	Hoại tử thượng bì rải rác		
1.3	Hoại tử thượng bì toàn bộ		
1.4	Thế bất màu hồng đồng nhất trong thượng bì (thế Civatte)		
1.5	Lớp sừng bình thường		
1.6	Hiện tượng ly gai		
1.7	Thoái hóa lỏng lớp đáy		
1.8	Xốp bào		
1.9	Bọng nước dưới thượng bì		
1.10	Bọng nước trong thượng bì	Dưới lớp sừng	
		Trên lớp đáy	
2	Các tổn thương trung bì		
2.1	Trung bì nông phù nề		
2.2	Xâm nhập viêm lympho bào quanh các huyết		

	quản của trung bì nông		
2.3	Xâm nhập các tế bào viêm khác:		
	- Bạch cầu trung tính		
	- Bạch cầu ái toan		
	Vị trí thâm nhiễm:		
	Các tổn thương khác:		

2. Hóa mô miễn dịch

2.1. Kháng nguyên CD3 (số lượng tế bào dương tính bắt màu vàng nâu):

Tổng:.....Thượng bì:.....Trung bì:.....Hạ bì:.....

Mức độ bắt màu:.....Nặng – Vừa – Nhẹ

2.2. Kháng nguyên CD4 (số lượng tế bào dương tính bắt màu vàng nâu):

Tổng:.....Thượng bì:.....Trung bì:.....Hạ bì:.....

Mức độ bắt màu:.....Nặng – Vừa – Nhẹ

2.3. Kháng nguyên CD8 (số lượng tế bào dương tính bắt màu vàng nâu):

Tổng:.....Thượng bì:.....Trung bì:.....Hạ bì:.....

Mức độ bắt màu:.....Nặng – Vừa – Nhẹ

BÁC SỸ ĐỌC KẾT QUẢ

PGS.TS. Nguyễn Văn Hưng

MỘT SỐ HÌNH ẢNH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

1. Hình ảnh về lâm sàng



Tổn thương da và niêm mạc miệng (Đỗ Tuấn V, nam, 30 tuổi, chẩn đoán SJS do dị ứng Tegretol)



Tổn thương da và niêm mạc miệng (Trần Văn C, nam, 39 tuổi, chẩn đoán TEN do dị ứng Tegretol)

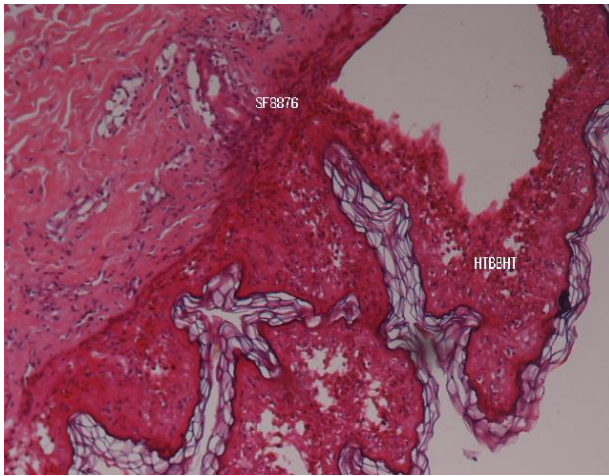


Bọng nước khổng lồ (Đào Thị T, nữ, 23 tuổi, chẩn đoán TEN do dị ứng Bisepitol)

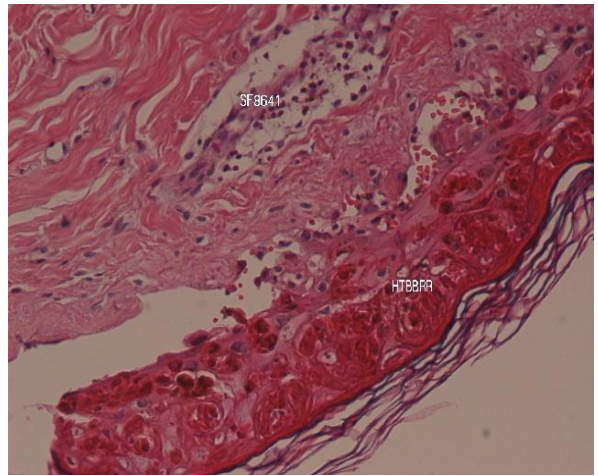


Loét trợt da (Công Thị B, nữ, 71 tuổi, chẩn đoán TEN do dị ứng Amlordiopin)

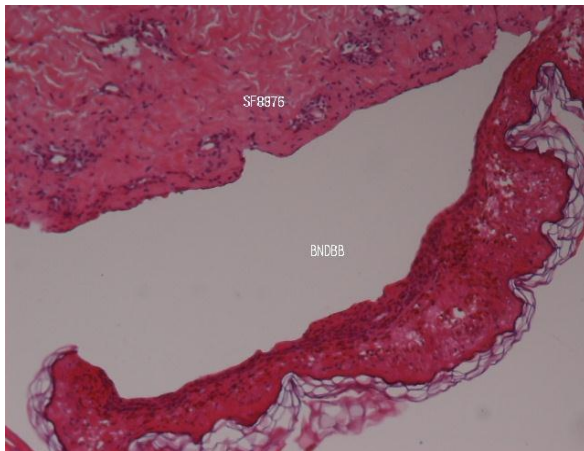
2. Hình ảnh mô bệnh học



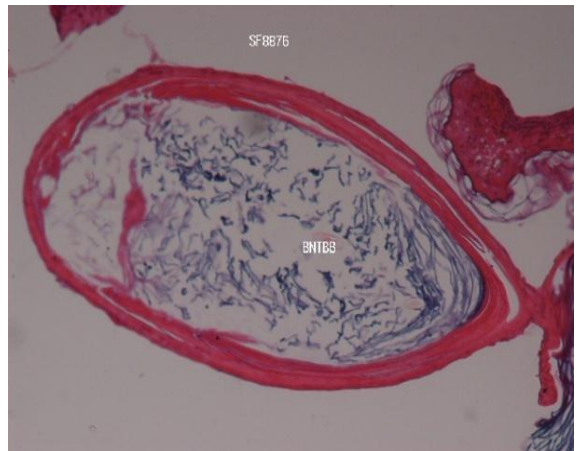
Hoại tử thượng bì toàn bộ (Đỗ Tuấn V, chẩn đoán SJS, nam, 30 tuổi, mã tiêu bản SF8876)



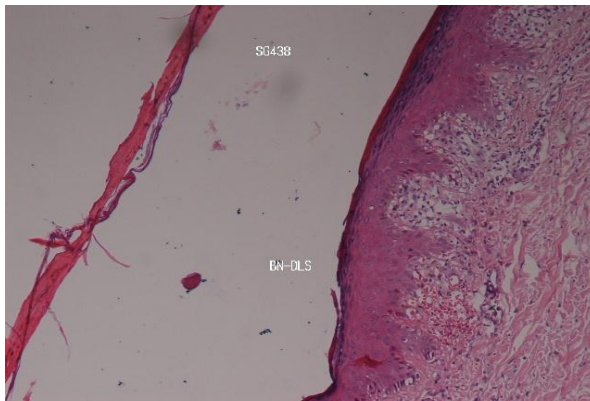
Hoại tử thượng bì rải rác (Lục Quốc T, chẩn đoán SJS, nam, 45 tuổi, mã tiêu bản SF8641)



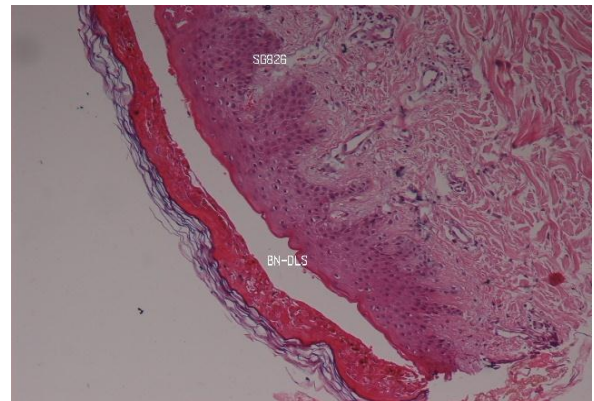
Bọng nước dưới thượng bì (Đỗ Tuấn V, nam, 30 tuổi, chẩn đoán SJS, mã tiêu bản SF8876)



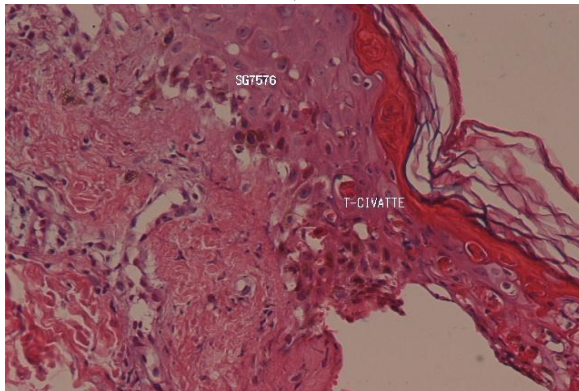
Bọng nước trong thượng bì (Đỗ Tuấn V, nam, 30 tuổi, chẩn đoán SJS, mã tiêu bản SF8876)



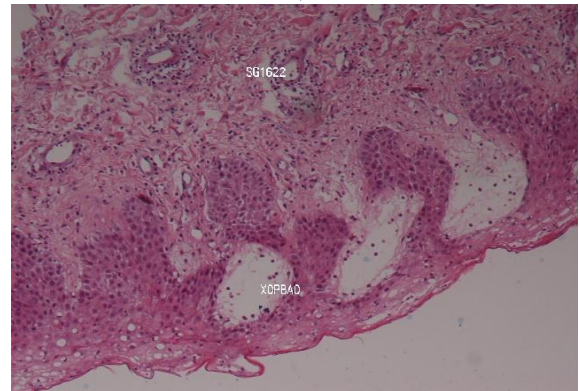
Bọng nước dưới lớp sừng (Phạm Như M, nam, 41 tuổi, chẩn đoán SJS, mã tiêu bản SG438)



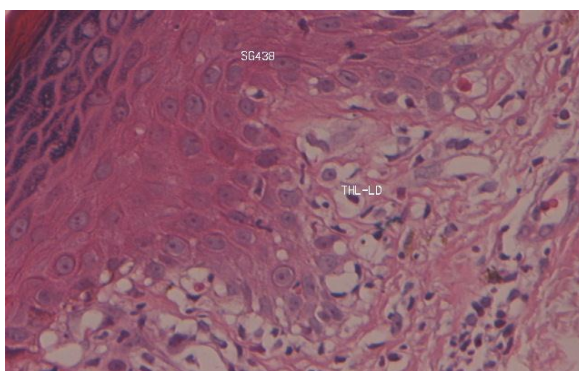
Bọng nước dưới lớp sừng (Phạm Văn Q, nam, 57 tuổi, chẩn đoán SJS, mã tiêu bản SG826)



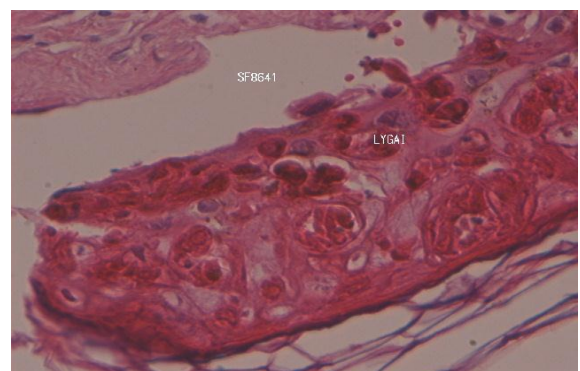
Thể civatte (Lê Quang H, nam, 38 tuổi, chẩn đoán SJS, mã SG7576)



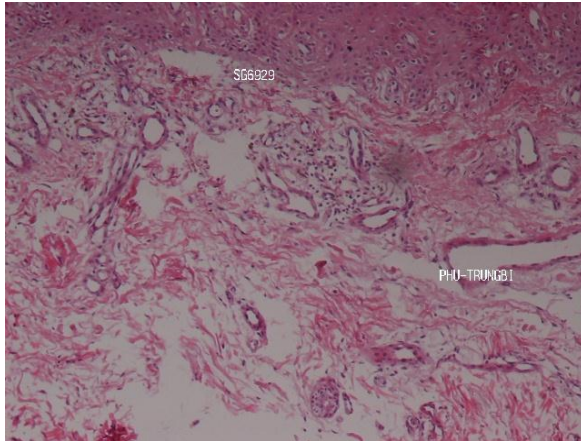
Hiện tượng xốp bào (Nguyễn Thị H, nữ, 79 tuổi, TEN, mã SG1622)



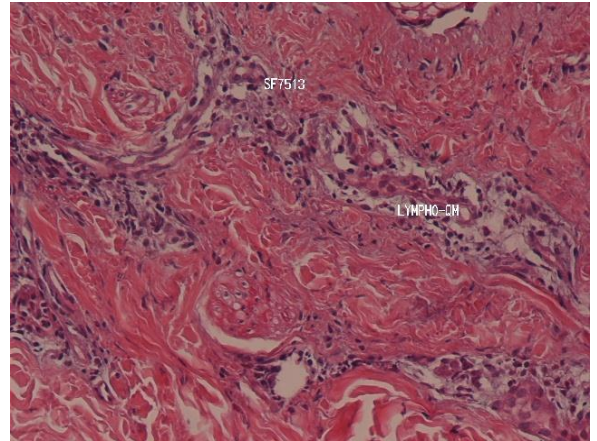
Thoái hóa lỏng lớp đáy (Phạm Như M, nam, 41 tuổi, chẩn đoán SJS, mã tiêu bản SG438)



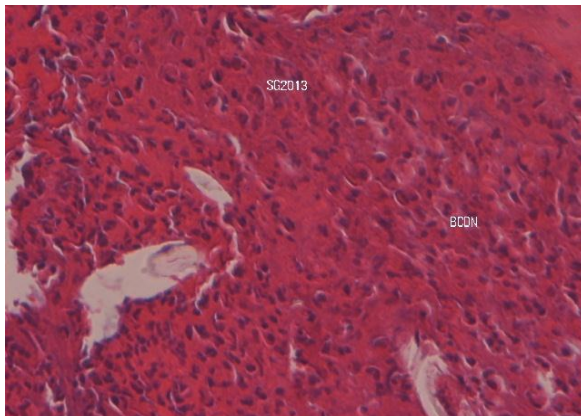
Hiện tượng ly gai (Lục Quốc T, chẩn đoán SJS, nam, 45 tuổi, mã tiêu bản SF8641)



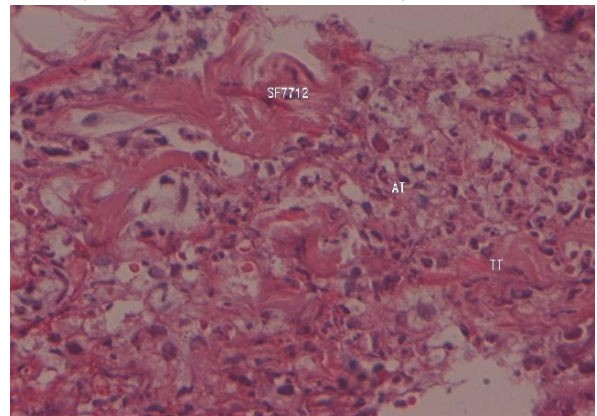
Hình ảnh trung bì nông phù nề (Hồ Văn Tr, nam, 42 tuổi, chẩn đoán SJS, mã tiêu bản SG6929)



Xâm nhập lympho bào quanh huyết quản của trung bì nông (Trần Văn C, nam, 39 tuổi, chẩn đoán TEN, mã tiêu bản SF7513)

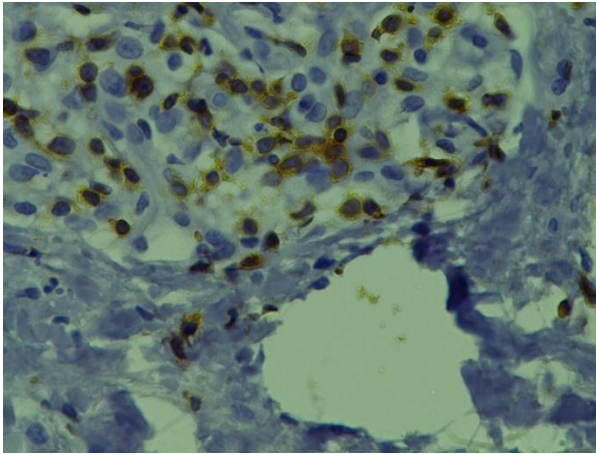


Xâm nhập BCDNTT tại trung bì (Phạm Thị Minh H, nữ, 40 tuổi, chẩn đoán TEN, mã tiêu bản SG2013)

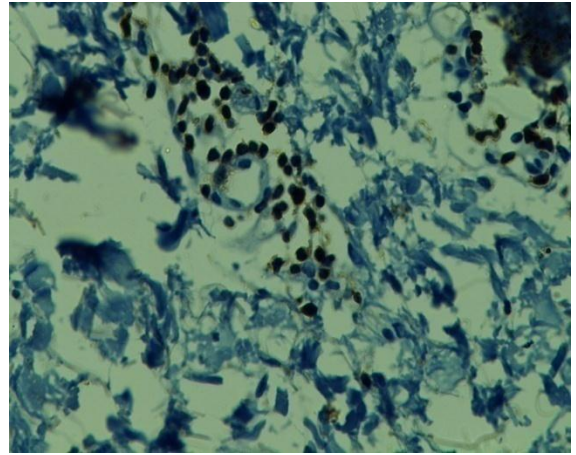


Xâm nhập BC ái toan tại trung bì (Trần Mạnh H, nam, 58 tuổi, chẩn đoán SJS, mã tiêu bản SF7712)

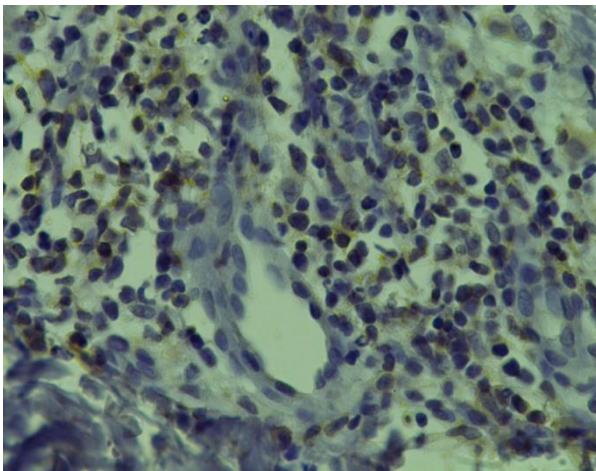
3. Hình ảnh hóa mô miễn dịch



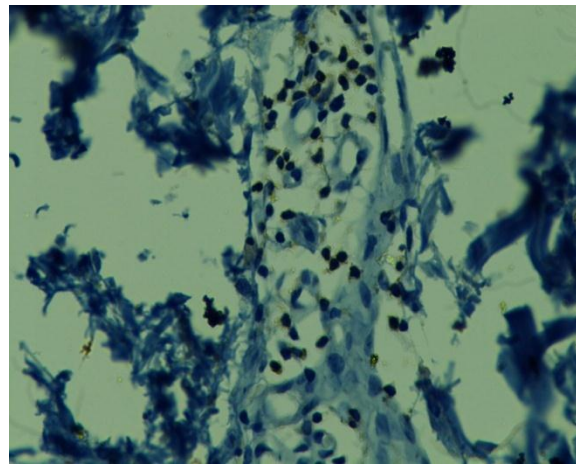
Dấu ấn CD3 (Trần Văn P, nam, 56 tuổi, chẩn đoán SJS, mã SG3001)



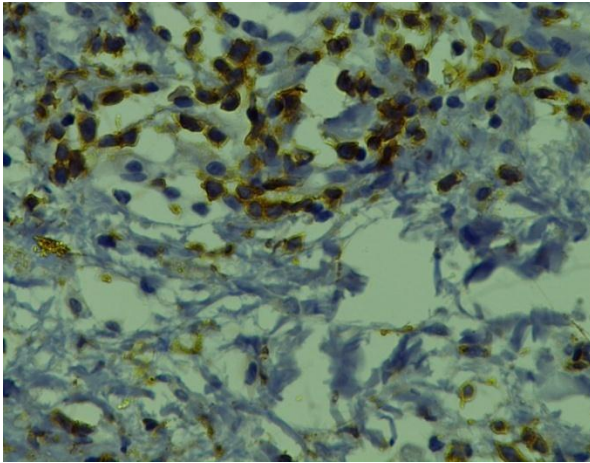
Dấu ấn CD3 (Nguyễn Thị L, nữ, 75 tuổi, chẩn đoán SJS, mã SG3273)



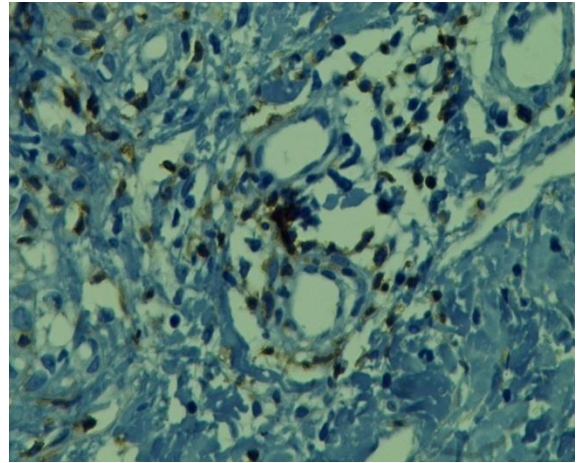
Dấu ấn CD4 (Nguyễn Phan Khánh L, nữ, 11 tuổi, chẩn đoán SJS, mã tiêu bản SF6545)



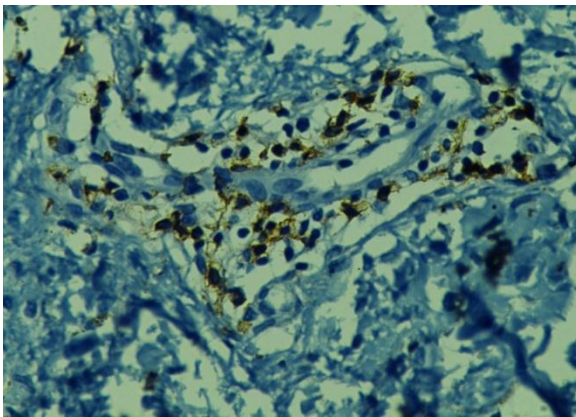
Dấu ấn CD4 (Hoàng Văn D, nam, 53 tuổi, chẩn đoán SJS, mã tiêu bản SG2287)



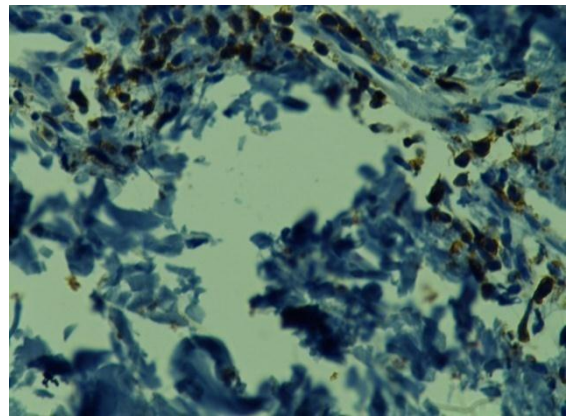
Dấu ấn CD8 (Nguyễn Phan Khánh L, nữ, 11 tuổi, chẩn đoán SJS, mã tiêu bản SF6545)



Dấu ấn CD8 (Phạm Như M, nam, 41 tuổi, chẩn đoán SJS, mã tiêu bản SG438)



Dấu ấn CD8 (Hoàng Văn D, nam, 53 tuổi, chẩn đoán SJS, mã SG2287)



Dấu ấn CD8 (Nguyễn Thị P, nữ, 30 tuổi, chẩn đoán SJS, mã SG9762)