

MỞ ĐẦU

1. Tính cấp thiết của đề tài

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. 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. Chẩn đoán bệnh hiện nay vẫn chủ yếu dựa vào tổn thương lâm sàng và khai thác tiền sử dùng thuốc. 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. 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. Bệnh ít gặp ở trẻ sơ sinh và người già do hệ miễn dịch yếu, bệnh gặp ở tất cả các chủng tộc trên thế giới với tỷ lệ mắc ở nam thấp hơn nữ (từ 50-70%).

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 bọt 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. 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 bọt 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).

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. Vì vậy, chúng tôi nghiên cứu đề tài này 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.

2. Những đóng góp mới của đề tài

Công trình đầu tiên trong nước đánh giá các tổn thương da có bọt nước của hội chứng SJS và TEN qua sự xuất hiện của các dấu ấn kháng nguyên lympho CD3, CD4 và CD8 trên các tiêu bản hóa mô miễn dịch

bằng phương pháp miễn dịch men peroxidase và đã thu được một số kết quả nhất định.

Đây là công trình đầu tiên ở Việt Nam nghiên cứu về cơ chế bệnh học phân tử của hội chứng SJS và TEN, vai trò của các tế bào lympho CD3, CD4 và CD8 trong quá trình gây hoại tử tế bào keratin ở lớp thượng bì. Biểu lộ của các dấu ấn kháng nguyên được đánh giá qua số lượng và mức độ bắt màu của các tế bào dương tính. Đánh giá được mối tương quan giữa tổn thương hoại tử lớp thượng bì trên mô bệnh học với sự tồn tại của các dấu ấn CD3, CD4 và CD8 trên hóa mô miễn dịch. Kết quả thu được của nghiên cứu này kết hợp với một số nghiên cứu ở nước ngoài đã khẳng định cơ chế bệnh học phân tử của hội chứng SJS và TEN là cơ chế hỗn hợp có sự tham gia của nhiều yếu tố, trong đó CD8 có vai trò quan trọng trong quá trình hủy hoại tế bào thượng bì, gây ra chết theo chương trình.

3. Bố cục luận án

Luận án 140 trang gồm: Đặt vấn đề (2 trang), chương 1: Tổng quan (38 trang), chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (19 trang), chương 3: Kết quả nghiên cứu (28 trang), chương 4: Bàn luận (50 trang), và kết luận (2 trang). Kiến nghị (1 trang).

Trong luận án có: 43 bảng, 5 biểu đồ, 1 sơ đồ, 16 hình ảnh.

Luận án có 140 tài liệu tham khảo, trong đó 22 tiếng Việt, 118 tiếng Anh.

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Cơ chế bệnh học phân tử

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- α), yếu

tổ Fas, FasL và các enzyme: granulyzin, granzyme B, perforin, các caspase ở lớp thượng bì. Lympho T gây độc tế bào (CTL) được cho là thủ phạm gây hủy hoại các tế bào thượng bì.

1.2. Tổn thương mô bệnh học trong hội chứng SJS và TEN

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. Ở thượng 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. Ở thượng 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.

1.3. Khái niệm về hóa mô miễn dịch

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 quan sát được thành phần cần tìm.

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.

1.4. Đặc điểm dấu ấn CD3, CD4 và CD8

- Dấu ấn CD3 (T chung): gồm 5 chuỗi từ 20-26 kDalton (1 γ , 1 δ , 1 ϵ , 2 μ) liên kết với TCR (T cell receptor), có ở mọi tế bào lympho T trưởng thành. Vai trò tiếp xúc với KN nằm trên MHC của tế bào trình diện tương ứng. Số tế bào CD3 là tổng của CD4 và CD8.

- Dấu ấn CD4 (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 diện bởi MHC lớp II. Thực hiện chức năng hỗ trợ. Số tế bào CD4 chiếm khoảng 2/3 số tế bào CD3.

- 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 các phân tử MHC lớp II. Chịu trách nhiệm về việc ly giải các tế bào có biểu lộ KN lạ trên bề mặt của chúng. Số tế bào CD8 chiếm khoảng 1/3 số tế bào CD3.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Đề tài được thực hiện từ tháng 7/2013 đến tháng 7/2014, tại Trung tâm Dị ứng-Miễn dịch lâm sàng (MDLS), Bệnh viện Bạch mai.

2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- 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:

+ 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 bọng nước dưới 10% diện tích cơ thể.

+ Hội chứng TEN: thương tổn da gồm những bọng nước không lồ dễ bị trợt loét ri 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 bong 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 bong 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.

2.1.3. 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

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

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.

Cỡ mẫu nghiên cứu tính theo công thức tính: $n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{pq}{d^2}$

trong đó: n là cỡ mẫu nghiên cứu; α là mức ý nghĩa thống kê = 0,05. Biến số Z là giá trị Z thu được từ bảng Z ứng với giá trị $\alpha = 0,05$. Có Z = 1,96. Chọn p = 0,10 và q = 1 - p = 0,90 (Nguyễn Văn Đoàn cho tỷ lệ gặp SJS/TEN trong 511 bệnh nhân dị ứng thuốc là 11,2%). Biến 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.

2.2.1. 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. Khai thác bệnh sử: lý do dùng thuốc, các thuốc đã hoặc đang dùng nghi gây dị ứng, khoảng thời gian

xuất hiện triệu chứng dị ứng đầu tiên sau khi tiếp xúc với thuốc,...Khai thác tiền sử: tiền sử dị ứng, những bệnh dị ứng đã mắc, một số bệnh đã mắc góp phần tạo cơ địa dị ứng, tiền sử dị ứng gia đình,...

2.2.2. Khám lâm sàng

Đánh giá thương tổn cơ bản da: Bọng nước, mụn nước, dát xuất huyết, thương tổn “hình bia bắn” điển hình và không điển hình, dấu hiệu Nikolsky và tính diện tích da có bọng nước dựa vào phương pháp tính diện tích bằng theo các con số gọn 1, 3, 6, 9, 18 của Lê Thế Trung.

2.2.3. Các xét nghiệm

- Các xét nghiệm cơ bản thực hiện tại khoa Hóa sinh và Huyết học, Bệnh viện Bạch Mai. Chụp Xquang tim phổi tại khoa Chẩn đoán hình ảnh, điện tâm đồ tại Viện Tim mạch Quốc gia, Bệnh viện Bạch Mai.

- Tiến hành sinh thiết da tại vùng có tổn thương bọng nước để thực hiện xét nghiệm mô bệnh học và HMMD tại Trung tâm Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Bạch Mai. Nhuộm mô bệnh học bằng phương pháp HE (Hematoxylin - Eosin) và PAS (Periodic acid - Schiff). Nhuộm HMMD bằng phương pháp miễn dịch men peroxidase, bộc lộ KN bằng nhiệt xác định sự biểu lộ của các dấu ấn CD3, CD4 và CD8. Các KT sử dụng là KT đơn dòng của hãng CELL MARQUE, Mỹ. Sử dụng chất tạo màu là dung dịch Diamino-Benzidin (DAB) có màu vàng nâu.

Phương tiện để đọc và phân tích kết quả mô bệnh học và HMMD 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 ở vật kính có độ phóng đại 40x, với mỗi tiêu bản tiến hành chụp 3 ảnh theo các lớp mô học da. Tiến hành đếm số lượng tế bào dương tính bắt màu vàng nâu 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, sau đó tính tổng số tế bào dương tính trên ảnh chụp.

2.2.4. Đánh giá kết quả

- Đánh giá kết quả mô bệnh học với các tổn thương ở lớp thượng bì như: hoại tử thượng bì, thay đổi độ dày lớp thượng bì, thể bắt màu hồng đồng nhất trong thượng bì (thể civatte), hiện tượng ly gai, xốp bào, thoái hóa lông lớp đáy, bong nước trong hoặc dưới thượng bì. Các tổn thương lớp trung bì và hạ bì.

- Đánh giá kết quả HMMD: các dấu ấn 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:

+ *Số lượng tế bào dương tính*: mức độ yếu (0 - 10 tế bào), mức độ vừa (11 - 20 tế bào) và mức độ mạnh (trên 20 tế bào).

+ *Mức độ bắt màu của kháng nguyên*: mức độ bắt màu nhiều (đậm màu), mức độ bắt màu vừa (vừa màu) và mức độ bắt màu ít (nhạt màu).

2.2.5. Sai số và cách khắc phục sai số: các sai số được khắc phục bằng cách: 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 nhuộm mô bệnh học, HMMD theo đúng quy chuẩn, làm sạch số liệu trước khi xử lý

2.2.6. Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu được thực hiện dựa trên sự tự nguyện của bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu góp phần đánh giá các tổn thương về lâm sàng, cận lâm sàng, đặc điểm mô bệnh học và sự xuất hiện các dấu ấn CD3, CD4, CD8 trên các tổn thương da có bong nước của hội chứng SJS và TEN do dị ứng thuốc, giải thích cơ chế bệnh học phân tử của hội chứng SJS và TEN và quá trình hoại tử tế bào thượng bì.

- Các thông tin về bệnh nhân sẽ được giữ kín.

2.2.7. Xử lý số liệu

- Phân tích số liệu: dùng phần mềm thống kê Epi-info 6.2 và SPSS 16.0
 - 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).

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1: Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhóm bệnh Tuổi	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Tổng		P
	n	%	n	%	n	%	
< 30 tuổi	7	13,5	2	25,0	9	15,0	> 0,05
30 – 39 tuổi	10	19,2	1	12,5	11	18,3	
40 – 49 tuổi	11	21,2	1	12,5	12	20,0	
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	
Trung bình	46,9 ± 15,0		49,9 ± 21,7		47,3 ± 15,8		> 0,05

Có 52 bệnh nhân SJS chiếm 86,7% và 8 bệnh nhân TEN chiếm 13,3%. Bệnh nhân thấp nhất là 11 tuổi, cao nhất 79 tuổi, tuổi trung bình 47,3 ± 15,8. Tuổi trung bình của TEN cao hơn SJS, với $p > 0,05$. Nhóm tuổi mắc bệnh nhiều nhất từ 60 tuổi trở lên chiếm 23,3%. Tỷ lệ bệnh nhân nam và nữ bằng nhau: 30 bệnh nhân nam và 30 bệnh nhân nữ.

Bảng 3.2: Lý do vào viện của bệnh nhân SJS và TEN

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

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%).

Bảng 3.3: 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 bỏng	1	1,7
33	Cloroxit	1	1,7
	Tổng	60	100,0

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 ít gặp như cephalixin, ciprobay, biseptol, paracetamol,...

3.2. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.4: 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

Chỉ số SCORTEN là 1 điểm chiếm tỷ lệ cao nhất 41,7%, tiếp đến là 2 điểm chiếm 26,7%. 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 ± 1,0 điểm.

Bảng 3.5: 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	> 0,05
Đau rất da	48	92,3	8	100,0	56	93,3	> 0,05
Ho, đau họng	46	88,5	8	100,0	54	90,0	> 0,05
Đau đầu, chóng mặt	33	63,5	7	87,5	40	66,7	< 0,05
Đái khó	28	53,8	6	75,0	34	56,7	< 0,05
Sốt	26	50,0	6	75,0	32	53,3	< 0,05
Choáng váng, khó chịu	19	36,5	7	87,5	26	43,3	< 0,01
Sợ ánh sáng	13	25,0	5	62,5	18	30,0	< 0,05
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	

Triệu chứng ngứa gặp tỷ lệ cao nhất là 98,3%; đau rất 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%). Nhiệt độ sốt trung bình là của các bệnh nhân nghiên cứu là $38,6 \pm 0,5$ độ.

Bảng 3.6: 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	< 0,05
Mụn nước	52	100,0	6	75,0	58	96,7	< 0,05
Bọng nước	37	71,2	8	100,0	45	75,5	< 0,05
Ban xuất huyết	52	100,0	8	100,0	60	100,0	> 0,05
Loét da	36	69,2	8	100,0	44	73,3	< 0,05
Nikolsky (+)	6	11,5	8	100,0	14	23,3	< 0,001

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 $p < 0,001$.

Bảng 3.7: 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	> 0,05
Loét miệng, họng	51	98,1	8	100,0	59	98,3	> 0,05
Loét sinh dục	28	53,8	6	75,0	34	56,7	> 0,05
Loét mũi	6	11,5	5	62,5	11	18,3	< 0,01
Loét tai	5	9,6	5	62,5	10	16,7	< 0,01
Loét hậu môn	5	9,6	6	75,0	11	18,3	< 0,001
Số hốc tự nhiên bị tổn thương	$2,6 \pm 0,6$		$4,8 \pm 1,3$		$2,9 \pm 1,0$		< 0,001

Tỷ lệ gặp cao nhất là loét miệng họng chiếm 98,3%, tiếp đến là tổn thương mắt 80%, loét sinh dục 56,7%. Bệnh nhân TEN tổn thương mắt, miệng họng, sinh dục cao hơn SJS ($p > 0,05$). Số hốc tự nhiên tổn thương trung bình của các bệnh nhân nghiên cứu là $2,9 \pm 1,0$.

3.3. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.8: Các chỉ số về công thức máu, CRP

Chỉ số	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
Số lượng HC < 3,8 x 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 BC ≥ 10 x 10 ⁹ /l	22	42,3	2	28,6	24	40,7	
Số lượng BC < 4 x 10 ⁹ /l	3	5,8	1	12,5	4	6,7	
BCĐNTT ≥ 70%	26	50,0	1	12,5	27	45,0	
Số lượng TC < 100 x 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	> 0,05
CRP trung bình (mg/l)	54,0 ± 50,6		63,1 ± 89,2		55,2 ± 56,2		> 0,05

Bệnh nhân giảm hồng cầu máu chiếm 15,0%, giảm Hemoglobin 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%). 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 ± 56,2 mg/l.

Bảng 3.9: 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	< 0,05
Axit Uric > 420 μmol/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 ²⁺ < 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	

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 ± 70,3 UI/l/37⁰C và GPT trung bình là 74,3 ± 127,5 UI/l/37⁰C. Tỷ lệ tăng đường máu 41,7%, tăng axit Uric máu 31,7%. Rối loạn chuyển hóa

Lipid chi gặp với tỷ lệ từ 20 - 25%. Thay đổi về điện giải đồ chủ yếu là $K^+ < 3,5$ mmol/l chiếm 23,3%.

3.4. Đặc điểm mô bệnh học

Bảng 3.10: Các tổn thương lớp thượng bì của 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	> 0,05
Hoại tử thượng bì toàn bộ	32	61,5	8	100,0	40	66,7	< 0,05
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	> 0,05
Lớp sừng không bình thường	37	71,2	8	100,0	45	75,0	> 0,05
Thể bất màu hồng đồng nhất trong thượng bì	36	69,2	8	100,0	44	73,3	< 0,05
Thoái hóa lỏng lớp đáy	47	90,4	7	87,5	54	90,0	> 0,05
Hiện tượng ly gai	29	55,8	5	62,5	34	56,7	> 0,05
Xốp bào	14	26,9	4	50,0	18	30,0	< 0,05
Bọng nước dưới thượng bì	40	76,9	8	100,0	48	80,0	> 0,05
Bọng nước trong thượng bì	14	26,9	0	0,0	14	23,3	

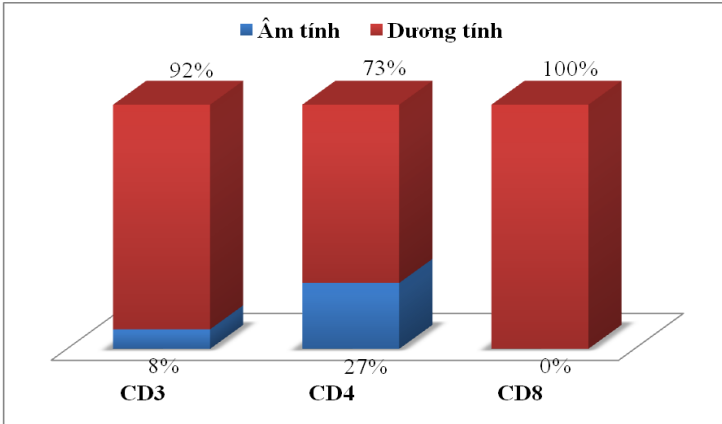
Có 93,3% bệnh nhân có tổn thương hoại tử thượng bì, trong đó hoại tử thượng bì toàn bộ là 66,7%, hoại tử thượng bì rải rác là 26,7%. Độ dày thượng bì không bình thường chiếm tỷ lệ 86,7%, lớp sừng không bình thường chiếm 75%. Thể bất màu hồng đồng nhất trong thượng bì chiếm 73,3%, thoái hóa lỏng lớp đáy là 90%, hiện tượng ly gai 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%.

Bảng 3.11: Các tổn thương ở lớp trung bì của 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	> 0,05
Xâm nhập viêm lympho quanh các huyết quản trung bì nông	52	100,0	8	100,0	60	100,0	> 0,05
Xâm nhập BCĐNTT	3	5,8	2	25,0	5	8,3	
Xâm nhập BC ái toan	5	9,6	0	0,0	5	8,3	

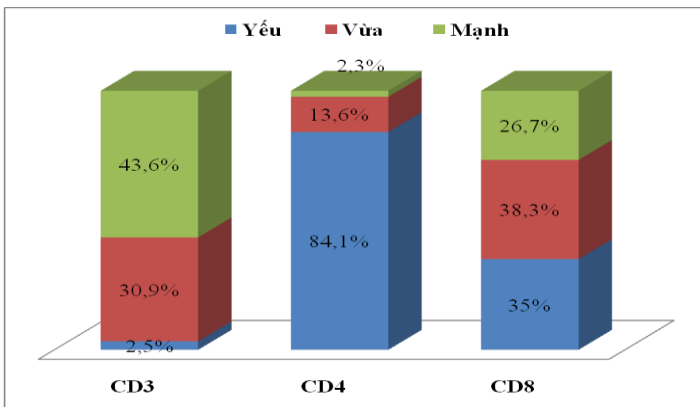
Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu đều có xâm nhập tế bào viêm lympho quanh các huyết quản của trung bì nông. 30% bệnh nhân có trung bì nông phù nề, tỷ lệ có xâm nhập BCĐNTT và bạch cầu ái toan như nhau (8,3%). Không thấy có sự khác biệt về các tổn thương ở lớp trung bì giữa các bệnh nhân SJS và TEN.

3.5. Đặc điểm hóa mô miễn dịch



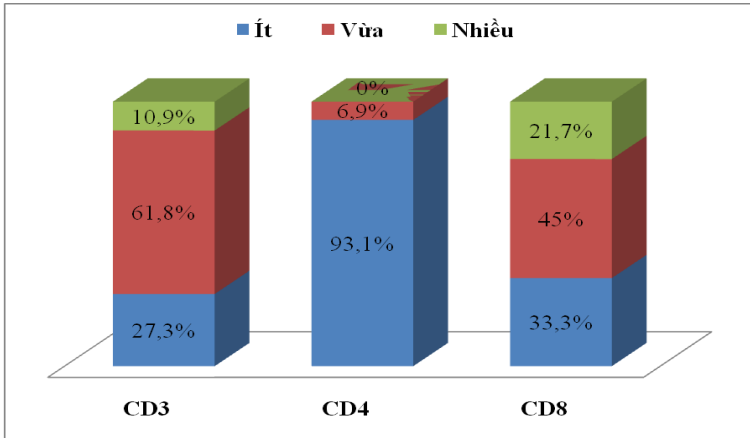
Biểu đồ 3.1: Biểu lộ kháng nguyên CD3, CD4 và CD8

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 3.2: Mức độ biểu lộ theo số lượng tế bào

Dấu ấn CD3 biểu lộ 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%.



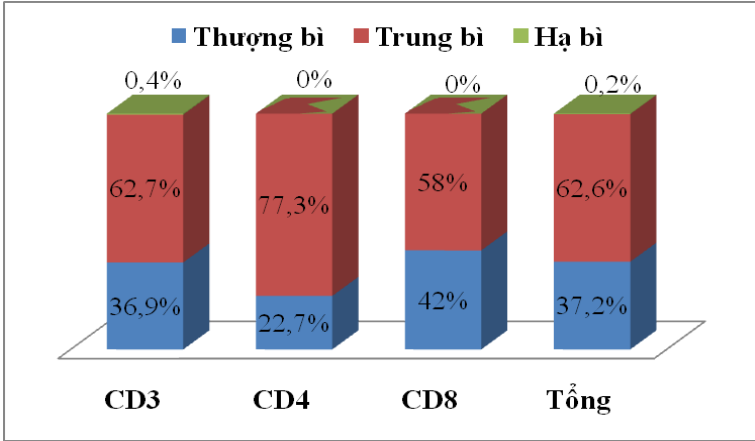
Biểu đồ 3.3: Mức độ biểu lộ theo sự bắt màu

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 45,0%, ít 33,3% và nhiều 21,7%.

Bảng 3.12: 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	< 0,05
CD4	238	4,6 ± 5,5	18	2,3 ± 1,8	256	4,3 ± 5,2	< 0,05
CD8	783	15,1 ± 9,9	89	11,1 ± 9,4	872	14,5 ± 9,8	< 0,05

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. Giá trị biểu lộ của CD3, CD4 và CD8 ở các bệnh nhân SJS cao hơn so với TEN ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.4: Phân bố biểu lộ theo mô học da

Tế bào biểu lộ 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 trung bì là 62,6%, thượng bì 37,2% và hạ bì 0,2%.

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

4.1.1. Tuổi và giới

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, hội chứng SJS/TEN do dị ứng thuốc gặp ở mọi độ tuổi, bệnh nhân nhỏ nhất là 11 tuổi và lớn 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%. Trong 60 bệnh nhân chúng tôi nghiên cứu có 30 bệnh nhân nam và 30 bệnh nhân nữ.

4.1.2. Lý do vào viện của các bệnh nhân SJS và TEN

Kết quả nghiên cứu 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.

4.1.2. Các thuốc gây ra dị ứng

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi 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 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,... có tỷ lệ rất thấp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như của Phạm Thị Hoàng Bích Dịu và một số tác giả khác.

4.2. Đặc điểm lâm sàng

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

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%. 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.

4.2.2. 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 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%. 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. 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. Có 66,7% các bệnh nhân nghiên cứu có triệu chứng đau đầu chóng mặt.

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

Các bệnh nhân trong nghiên cứu có tổn thương da “hình bia bắn” chiếm tỷ lệ 83,3%. Tuy nhiên, phần lớn đây là những “hình bia bắn không điển hình” với trung tâm là bong nước hoặc dát xuất huyết hoại tử sẫm màu và được bao xung quanh bởi một dát đỏ nhạt màu hơn trung tâm. Mụn nước trên da cũng gặp với tỷ lệ cao 96,7%, đặc biệt ở bệnh nhân SJS là 100% và gặp 75% ở TEN ($p < 0,05$). Trong nghiên cứu của chúng tôi, các mụn nước và bong nước lúc đầu trong, sau đó có biểu hiện xuất huyết. Ở phần lớn các bệnh nhân SJS/TEN, thương tổn bong nước căng, một số không căng mà bùng nhùng. Tổn thương ban xuất huyết trên da gặp trong tất cả các bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi.

4.2.3. Tổn thương niêm mạc các hốc tự nhiên

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 16,7%.

4.3. Đặc điểm cận lâm sàng

Các chỉ số công thức máu và sinh hóa máu cơ bản thay đổi không nhiều, tỷ lệ giảm hồng cầu máu chiếm 15,0%, giảm Hemoglobin 16,7%. 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.

Chỉ số sinh hóa gặp chủ yếu là tỷ lệ tăng GOT hơn giá trị bình thường chiếm 56,7%, tăng GPT chiếm 46,7%, chủ yếu tăng ở mức độ vừa. Thay đổi về điện giải đồ chủ yếu là $K^+ < 3,5$ mmol/l chiếm 23,3%.

4.4. Đặc điểm mô bệnh học

4.4.1. Tổn thương lớp thượng bì

- **Hoại tử thượng bì:** 93,3% có tổn thương hoại tử thượng bì, trong đó hoại tử thượng bì toàn bộ là 66,7%, hoại tử thượng bì rải rác 26,7%.

- **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 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 lông lớp đáy và hiện tượng ly gai. Kết quả của chúng tôi 90% bệnh nhân có thoái hóa lông lớp đáy.

- **Thay đổi của lớp sừng:** có 25% bệnh nhân nghiên cứu có lớp sừng ở trạng thái bình thường. Hầu hết lớp sừng đã bị biến dạng hoặc teo dẹt, chuẩn bị bong vảy, tạo thành các lớp sừng mới do sự thoái hóa liên tục của các tế bào keratin.

- **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%.

- **Hiện tượng ly gai trong thượng bì:** xuất hiện trong 56,7% tiêu bản mô bệnh học da. Ly gai 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.

4.4.2. Đặc điểm tổn thương lớp trung bì

Tổn thương mô bệnh học ở lớp trung bì rất nghèo nàn. 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 BCĐNTT và bạch cầu ái toan trên các tổn thương da, mỗi loại chiếm 8,3%. Lớp hạ bì không thấy có tổn thương.

4.5. Đặc điểm hóa mô miễn dịch

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

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%. Như vậy, dù bệnh nhân ở mức độ bệnh nặng hay nhẹ thì CD8 đều xuất hiện với tần suất cao nhất trong cả 3 dấu ấn kháng nguyên.

4.5.2. Về mức độ biểu lộ

* *Thông qua số lượng tế bào dương tính bắt màu vàng nâu ở 3 mức độ yếu, vừa và mạnh:* 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:* CD3 là bắt màu mạnh nhất, CD8 ở mức trung bình và CD4 ở mức độ yếu.

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

Kết quả nghiên cứu cho thấy 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. Như vậy, giá trị biểu lộ của CD3 là mạnh nhất, sau đó đến CD8, CD4.

4.5.4. Biểu lộ CD3, CD4 và CD8 trên 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%.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 60 bệnh nhân được chẩn đoán có hội chứng SJS và TEN do dị ứng thuốc, gồm 30 nam và 30 nữ, có tuổi trung bình là 47,3 ± 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.

* 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:** có mức độ thay đổi không nhiều. 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%.

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%), bọng 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 xộp 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 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.

KIẾN NGHỊ

1. Nên thận trọng khi dùng các thuốc có tỷ lệ 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 thành phần, trong đó CD8 có vai trò quan trọng trong cơ chế hoại tử tế bào thượng bì.

3. Nếu điều kiện về kinh phí cho phép, căn cứ tình hình thực tế lâm sàng nên làm thêm kỹ thuật mô bệnh học và hóa mô miễn dịch (dấu ấn kháng nguyên CD3, CD4 và CD8) trên các tổn thương da có bọt nước của hội chứng SJS và TEN do dị ứng thuốc để có thêm giá trị cho chẩn đoán cũng như tiên lượng trong quá trình điều trị cho bệnh nhân.

INTRODUCTION

2. Urgency of topics

Allergy medicine is a topical issue of the medical world and domestic. The investment in research and drug allergy is needed by many causes: a list of drugs increasing length, percentage of users and the growing allergy, clinical allergy to the drug's style rich and diversified with the development of market economy. There are many allergy medications with different clinical manifestations and severity of disease from mild to severe. In particular, Toxic epidermal necrolysis or Lyell's syndrome (Toxic epidermal Necrolysis - TEN) and Stevens - Johnson (SJS) is the skin lesions, severe mucosal allergy. Two very rare syndrome who 1-2/1,000,000 population. Diagnosis still relies on clinical lesions and mining history of drug use. Genetic factors also play an important role, especially in Asia. The observed correlation between SJS apparent allergic to carbamazepine who carry HLA-B*1502 or allergic SJS allopurinol with the gene HLA-B*5801. SJS and TEN are the two most severe syndrome, is the destination of the bullous skin lesions with drug if untreated. The disease is rare in infants and the elderly due to a weakened immune system, the disease occurs in all races in the world with low incidence in men than in women (50-70%).

Skin manifestations of the majority of drug allergies may have atypical bullous, difficult to distinguish with bullous skin diseases due to other causes, the test is nonspecific. In such cases, histopathological images and immunohistochemistry will help diagnose a lot, especially immunohistochemistry can be considered as criteria for differential diagnosis of the cause for the damage bullous skin allergies. Immunohistochemistry is a modern technique, has many uses, allowing observation of the presence of antigen in tissue sections. The pathologist can observe, assess both morphological aspects and

immunohistochemistry on tissue or cell. Immunohistochemistry allows demonstrate the specificity of the cell and tissue structure on histological specimens using antibodies specific marker for the detection of specific antigens on the cell surface. On the bullous skin lesions due to drug allergy occurs the immune response mediated by cells for the presence of mature T lymphocytes, on the membrane surface with the imprint CD3, CD4, CD8 or CD40, CD40 ligand (CD40L), CD68, myeloperoxidase (MPO), Fas, Fas ligand (FasL) and T lymphocyte receptor (TCR - T cell receptor).

So far in Vietnam have been many studies of SJS and TEN syndrome on many different aspects, but no authors studied the characteristics of antigen markers CD3, CD4 and CD8 on skin template immunohistochemistry lesions of two drug allergy syndrome is the most severe, to further elucidate the pathogenesis of allergy, from which appropriate treatments. Therefore, we studied the subject for two goals:

1. Describe the clinical characteristics, clinical manifestations of patients with Stevens-Johnson and Lyell's syndrome due to drug allergy.

2. Survey forms of histopathology and immunohistochemistry (antigen markers CD3, CD4 and CD8) skin lesions of patients with Stevens - Johnson and Lyell due to drug allergy.

2. New contributions of the thesis

The first project in the country assess the bullous skin lesions with SJS and TEN syndrome through the presence of antigen-lymphocyte markers CD3, CD4 and CD8 on the specimen by immunohistochemical methods immunity peroxidase enzyme and have obtained some positive results. This is the first project in Vietnam research on molecular mechanisms of disease syndrome SJS and TEN, the role of lymphocytes CD3, CD4 and CD8 during necrosis keratin cells in the epidermis.

Expression of the antigen markers was assessed through the number and extent of staining of cells positive. Assessing the relationship between necrotic lesions epidermis on histopathology with the existence of markers CD3, CD4 and CD8 on immunohistochemistry. The results of this study combined with a number of overseas studies have confirmed the molecular mechanisms of pathogenesis of SJS and TEN syndrome is a complex mechanism involving many factors, including CD8 have an important role in the destruction of the epidermis cells, causing apoptosis.

3. Layout thesis

140 page thesis include: Introduction (2 pages), Chapter 1: Overview (38 pages), Chapter 2: Objects and Methods (19 pages), Chapter 3: Results of the study (28 pages), chapter 4: discussion (50 pages), and concluded (2 pages). Recommendation (1).

In thesis: 43 tables, 5 graphs, 1 map, 16 pictures. The thesis has 140 references, including 22 Vietnamese, English 118.

Chapter 1: LITERATURE REVIEW

1.1. Mechanism of Molecular Pathology

So far, the mechanism of pathogenesis of SJS and TEN syndrome is defined as mixed mechanism with the participation of many factors. The process of destruction of epidermal cells in skin lesions of patients with SJS and TEN are the result of the process of programmed death (apoptosis), which is an immune response mediated by cells with dominant role of CD8 lymphocytes, macrophages and tumor necrosis factor alpha (TNF- α), factors Fas, FasL and enzymes: granzyme B, perforin, the caspase in the epidermis. Cytotoxic T lymphocytes (CTL) is the culprit causing the destruction of epidermal cells.

1.2. Histopathological lesions in SJS and TEN syndrome

Histopathological lesions of SJS-TEN is kind of epidermal damage with photographs entire thickness epidermal necrosis form a uniform layer of catching pink, bullous form under the epidermis or in the epidermis, has quit liquefied bottom layer, may have the phenomenon glass spikes, foam cells. In early lesions, histopathology images are groups expressed epithelial cell necrosis spines form a homogeneous group began pink, interspersed with a number of inflammatory cells are monocytes and polymorphonuclear leukocytes personnel. In late and severe injury, epithelial cell necrosis more spikes, epithelial cell degeneration bottom liquid separation leading to the epidermis from the mesoderm and the entire epithelial cell layer of epidermal necrosis only intact stratum corneum. In some cases, the shallow layer of epidermal necrosis worse the deeper layers, forming the slot in between the two layers of the epidermis.

1.3. The concept of immunohistochemistry

Immunohistochemistry is a combination of three techniques: histological, biochemical and immunological components in order to determine the specific model used by the reaction of antigen - specific antibody is attached markers and the police are looking component.

Principle: For specific antibodies to tissue, if the tissue antigen response to antigen - antibody. There are two ways to look at this complex:

- Immunofluorescence: the association with a fluorescence and observed under fluorescent microscope.

- Immunology men: Let associated with an enzyme (peroxidase or alkaline phosphatase) and associated with pigments (chromogen), can be observed under the microscope optics.

1.4. Features markers CD3, CD4 and CD8

- The imprint of CD3 (T General): 5-string from 20-26 kDalton (1γ , 1δ , 1ϵ , 2μ) associated with the TCR (T cell receptor), in all mature T

lymphocytes. Role exposure to antigens on MHC - presenting cells, respectively. The total number of cells CD3 CD4 and CD8.

- The imprint of CD4 (T support, abbreviated as Th) is a monomer with 4 areas outside cells recognize antigens functions performed by MHC class II. Perform support functions. The number of CD4 cells account for about 2/3 of CD3 cells.

- The imprint of CD8 (cytotoxic T cells, referred to as Tc): Formed by α and β chains joined together by a covalent wires, only recognize antigen in combination with MHC class II. Responsible for the lysis of cells expressing foreign antigens on their surface. The number of CD8 cells account for about 1/3 of CD3 cells.

Chapter 2: SUBJECTS AND METHODS

2.1. Study subjects

2.1.1. Time and place of study

Study was carried out from 7/2013 to 7/2014, at the Center for Allergy - clinical immunology, Bach Mai Hospital.

2.1.2. Criteria for selecting patients

- A history of medicine: patients using the drug within 4 weeks prior to clinical manifestation.

- Standardization of clinical syndromes and allergic symptoms occur after dosing, based on diagnostic criteria and classification of the author Sylvie Bastuji - Garin 1993:

- + Syndrome SJS: expression erythema multiforme, mucositis two or more natural cavities, Nikolsky sign (-), with or without organ damage, the total area of bullous skin lesions under 10% area of the body.

- + TEN syndrome: skin lesions including the giant bullous easy sores ooze slipped, revealing a red leather background, Nikolsky sign (+), necrotic ulcers natural cavities, high fever and organ damage very heavy, the total area of bullous skin lesions in 30% of the body.

+ Syndrome transition between SJS and TEN syndrome (SJS/TEN - overlap syndrome): skin lesions are extensive hemorrhagic macules or injury “shaped flat beer shot” and a total area of skin lesions puffiness water from 10% to 30% of the body.

+ Testing for CMV (cytomegalovirus virus), HSV (herpes simplex virus), EBV (Epstein Barr virus): negative.

2.1.3. Exclusion criteria

- SJS and TEN patients without a history of drug use.
- The patient refused to participate in the study.
- The patient was hospitalized for the second time over the study period.

2.2. Research Methodology

The theme is designed by the method of prospective, cross-sectional descriptive. The object is selected in the sample according to the sampling method intentionally. The patients were selected according to the order of time, irrespective of age, gender, severity, stage of disease.

Sample size calculated according to the formula: $n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{pq}{d^2}$

where: n is the sample size; α is the statistical significance level = 0.05. The variable Z is the Z value obtained from the table to the value $Z \alpha = 0,05$. There $Z = 1.96$. Choose $p = 0.10$ and $q=1- p = 0.90$ (Nguyen Van Doan encounter rate for SJS/TEN in 511 patients with allergy 11.2%). The variable d is some discrepancy between the rate obtained from the sample and the population proportion (5-10%), choose $d = 0.085$; calculate $n = 49$, so choose a minimum sample size of 50 patients. Our study had a sample size of 60 patients.

2.2.1. The history and history of allergy

SJS and TEN patients are carefully exploited history and history of allergy form 25B of the world health organization. The history: the reason the drug, the drug has been used or suspected allergens, period appear first allergic symptoms after exposure to the drug,... Mining history: a history of allergic applications, these allergies have problems,

some are diagnosed with atopic contribute to allergies, family history of allergies, ...

2.2.2. Clinical examination

Review basic skin lesions: scalds, blisters, inlaid bleeding, lesions “shaped beer shoot” typical and atypical, Nikolsky sign and bullous skin area based on the method of calculating the area open burning under the numbers 1, 3, 6, 9, 18 of Le Trung.

2.2.3. Tests

- The basic tests carried out at the Department of Biochemistry and Haematology, Bach Mai Hospital. X-ray department Cardiopulmonary Imaging, electrocardiogram at the National Heart Institute, Bach Mai Hospital.

- Conduct a skin biopsy in the bullous lesions to perform tests histopathology and immunohistochemistry in patients Surgery Center, Bach Mai Hospital. Histologic staining methods with HE (Hematoxylin - Eosin) and PAS (Periodic acid - Schiff). Immunohistochemical staining with peroxidase enzyme immunoassay method, antigen expressed by thermal determine the expression of markers CD3, CD4 and CD8. The antibodies used are monoclonal antibodies by CELL MARQUE, USA. Use colorings are diamino - benzidine solution (DAB) golden brown.

Means to read and analyze the results of histopathology and immunohistochemistry on optical microscope Nikon Eclipse Ci with the objective lens magnification of 10x, 20x, 40x and 100x, Bino Photo attached camera, connected the computer to analyze the results, imaging and data storage. On a immunohistochemistry in the objective lens magnification of 40x, with each template conducted 3 images according to the histological grade leather. Proceed to count the number of cells staining positive for yellow - brown with ImageJ software, and assess the degree of antigen staining. The number of cells staining positive for each antigen was determined by the average value of 3 shots are, count the number of cells staining positive according to the histological grade of the skin, then the total number of positive cells based on photographs.

2.2.4. Evaluation results

- Evaluation results with histopathological lesions in the epidermis, such as epidermal necrosis, change epidermal thickness, uniformity can catch pink in the epidermis (civatte), the phenomenon of glass spines, foam cells, the basal layer of liquid degeneration, bullous in or below the epidermis. The damage to the middle dermis.

- Evaluation of immunohistochemistry: markers CD3, CD4, CD8 expression by yellow-brown of the lymphocyte membrane antibodies to CD3, CD4 and CD8. Evaluation results based on two factors:

+ *The number of positive cells*: low level (0-10 cells), moderate (11-20 cells) and the intensity (> 20 cells).

+ *The degree of staining of antigens*: a lot of catching color (dark) , the degree of staining medium (medium color) and the degree of staining at (pale).

2.2.5. Errors and how to fix the error: errors are remedied by: clinical examination, medical history mining, medical history, assessment of disease based on a scale SCORTEN, skin biopsy in place, fixed specimens and perform tissue staining pathology, immunohistochemistry, in accordance with the standard, clean data before processing.

2.2.6. Ethics Research

- The study was based on the willingness of the patient. The research results contribute to the assessment of clinical lesions, subclinical, histopathological characteristics and the presence of markers CD3, CD4, CD8 on the bullous skin lesions with SJS and TEN syndrome allergy medication, explaining molecular mechanisms of pathogenesis of SJS and TEN syndrome and necrotizing process of epidermal cells.

- The information about the patient will be kept confidential.

2.2.7. Data processing

- Data analysis: statistical software Epi - Info 6.2 and SPSS 16.0.

- On average, variance, standard deviation, percentage, when compared using Student test or test " χ^2 ". Statistical significance was achieved when the value of $p < 0.05$. Calculate the odds ratio or relative risk, OR (Odds Ratio).

Chapter 3: RESULTS OF THE STUDY

3.1. General characteristics of the study subjects

Table 3.1: Distribution of patients according to age group

Group disease Age	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Sum		p
	n	%	n	%	n	%	
< 30 years old	7	13.5	2	25.0	9	15.0	> 0.05
30-39 years old	10	19.2	1	12.5	11	18.3	
40-49 years old	11	21.2	1	12.5	12	20.0	
50-59 years old	13	25.0	1	12.5	14	23.3	
≥ 60 years old	11	21.2	3	37.5	14	23.3	
Sum	52	86.7	8	13.3	60	100.0	
Medium	46.9 ± 15.0		49.9 ± 21.7		47.3 ± 15.8		> 0.05

There are 52 patients accounted for 86.7% of SJS and TEN 8 patients accounted for 13.3%. The patient is 11 years old minimum, maximum 79, average age 47.3 ± 15.8 . The average age of TEN higher SJS, with $p > 0.05$. Most affected age group 60 years and over accounted for 23.3%. The proportion of male and female patients equally: 30 male patients and 30 female patients.

Table 3.2: The reason for hospitalization of patients with SJS and TEN

Reason for admission		n	%
1	Erythema + mouth ulcers	23	38.3
2	Erythema + bullous of the skin	9	15.0
3	Erythema + itchy skin rash	9	15.0
4	Erythema	7	11.7
5	Mouth ulcers	3	5.0
6	Erythema + conjunctivitis	2	3.3
7	Erythema + fever	2	3.3
8	Mouth ulcers + genital ulcers	2	3.3
9	Erythema + genital ulcer	1	1.7
10	Bullous	1	1.7
11	Mouth ulcers + conjunctivitis	1	1.7
Sum		60	100.0

The patient was hospitalized because of erythema + oral ulcers accounted for the highest percentage (38.3%), erythema + bullous (15.0%), erythema + itchy skin rash (15.0%). It is less common in patients hospitalized because of erythema + genital ulcers, bullous or mouth ulcers + conjunctivitis (1.7%).

Table 3.3: The drug induced SJS and TEN syndrome

STT	Drugs	n	%
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	Creams burns	1	1.7
33	Cloroxit	1	1.7
	Tổng	60	100.0

There are 33 drugs were identified as the cause of allergies, the most common blood uric acid lowering drug allopurinol proportion of 21.7%; traditional medicines accounted for 21.7%; followed by anti-seizure medication Tegretol accounted for 20.0%. Less common drugs such as cephalexin, ciprobay, biseptol, paracetamol,...

3.2. Clinical Features

Table 3.4: Characteristics of patients SCORTEN index SJS and TEN

Point	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Sum		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	
Sum	52	100.0	8	100.0	60	100.0	
Medium	1.2 ± 0.9		2.4 ± 0.9		1.3 ± 1.0		< 0.001

The index is 1 point SCORTEN highest proportion of 41.7%, followed by 26.7% 2 points. SCORTEN of TEN patients accounted for 87.5% ≥ 2 points higher than the 30.8% SJS (p < 0.001). SCORTEN average value of the patients was 1.3 ± 1.0 study points.

Table 3.5: The systemic symptoms of SJS and TEN patients

Symptom	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Sum		p
	n	%	n	%	n	%	
Itching	51	98.1	8	100.0	59	98.3	> 0.05
Skin irritation	48	92.3	8	100.0	56	93.3	> 0.05
Cough, sore throat	46	88.5	8	100.0	54	90.0	> 0.05
Headache, dizziness	33	63.5	7	87.5	40	66.7	< 0.05
Goof	28	53.8	6	75.0	34	56.7	< 0.05
Temperature	26	50.0	6	75.0	32	53.3	< 0.05
Dizziness, irritability	19	36.5	7	87.5	26	43.3	< 0.01
Photophobia	13	25.0	5	62.5	18	30.0	< 0.05
Nausea, vomiting	12	23.1	3	37.5	15	25.0	
Dyspepsia	3	5.8	2	25.0	5	8.3	
Shortness of breath	3	5.8	1	12.5	4	6.7	
Stomach ache	3	5.8	1	12.5	4	6.7	

Itching having the highest rate was 98.3%; accounted for 93.3% of skin irritation; cough and sore throat 90%; headache, dizziness, 66.7%; difficulty in urinating 56.7%. Shortness of breath or abdominal pain are very rare (6.7%). Temperatures average temperature of the patients was 38.6 ± 0.5 research degrees.

Table 3.6: Skin lesions of patients with SJS and TEN

Symptom	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Sum		p
	n	%	n	%	n	%	
Skin lesions “shaped beer shot”	46	88.5	4	50.0	50	83.3	< 0.05
Blisters	52	100.0	6	75.0	58	96.7	< 0.05
Bullous	37	71.2	8	100.0	45	75.5	< 0.05
Purpura	52	100.0	8	100.0	60	100.0	> 0.05
Skin ulcers	36	69.2	8	100.0	44	73.3	< 0.05
Nikolsky (+)	6	11.5	8	100.0	14	23.3	< 0.001

All study patients had skin purpura. The rate is 96.7% having blisters; skin lesions “beer shoot formation” is 83.3%; bullous was 75.5%, 73.3% skin ulcers. There are 23.3% of patients with Nikolsky sign (+). TEN patients with symptomatic bullous, skin ulcers met at a rate 100% higher than the SJS patients ($p < 0.05$). SJS patients with skin lesions “beer shoot formation”, blisters with a higher proportion of patients with TEN ($p < 0.05$). Nikolsky sign (+) in patients with TEN is 100% higher than SJS patients was 11.5%. Difference was statistically significant with $p < 0.001$.

Table 3.7: Damage to the lining of the cavity naturally

Symptom	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Sum		p
	n	%	n	%	n	%	
Eye injuries	40	76.9	8	100.0	48	80.0	> 0.05
Mouth ulcers, throat	51	98.1	8	100.0	59	98.3	> 0.05
Genital ulcers	28	53.8	6	75.0	34	56.7	> 0.05
Nasal ulcers	6	11.5	5	62.5	11	18.3	< 0.01
Sore ears	5	9.6	5	62.5	10	16.7	< 0.01
Anal ulcer	5	9.6	6	75.0	11	18.3	< 0.001
The number of natural cavities hurt	2.6 ± 0.6		4.8 ± 1.3		2.9 ± 1.0		< 0.001

Highest encounter rate is 98.3% occupied throat mouth ulcers, eye damage followed by 80%, 56.7% of genital ulcers. TEN patients hurt the eyes, mouth and throat, genital SJS higher ($p > 0.05$). The number of natural cavities average damage of the patients was 2.9 ± 1.0 .

3.3. Features subclinical

Table 3.8: The hematological indices, CRP

Indicator	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Sum		p
	n	%	n	%	n	%	
The number of erythrocytes $< 3.8 \times 10^{12}/l$	9	17.3	0	0.0	9	15.0	
Hemoglobin $< 110 \text{ g/l}$	10	19.2	0	0.0	10	16.7	
The number of leukocytes $\geq 10 \times 10^9/l$	22	42.3	2	28.6	24	40.7	
The number of leukocytes $< 4 \times 10^9/l$	3	5.8	1	12.5	4	6.7	
Polymorphonuclear leukocytes $\geq 70\%$	26	50.0	1	12.5	27	45.0	
Platelet count $< 100 \times 10^9/l$	6	11.5	1	12.5	7	11.7	
CRP $> 5 \text{ mg/l}$	47	90.4	7	87.5	54	90.0	> 0.05
The average CRP(mg/l)	54.0 ± 50.6		63.1 ± 89.2		55.2 ± 56.2		> 0.05

Patients with decreased blood accounted for 15.0% erythrocytes, hemoglobin decreased 16.7%. There are 40.7% of patients have an increased number of white blood cells, including polymorphonuclear leukocytes increases accounted for 45.0%, less frequent low white blood cell count (6.7%). There are 90.0% of study patients responded CRP $> 5 \text{ mg/l}$. The average value of CRP in patients was $55.2 \pm 56.2 \text{ mg/l}$.

Table 3.9: The blood biochemical indicators of SJS and TEN patients

Indicator	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Sum		p
	n	%	n	%	n	%	
GOT $> 40 \text{ UI/l/37}^0\text{C}$	31	59.6	3	37.5	34	56.7	
GPT $> 41 \text{ UI/l/37}^0\text{C}$	26	50.0	2	25.0	28	46.7	
Glucose $> 6.6 \text{ mmol/l}$	19	36.5	6	75.0	25	41.7	< 0.05
Uric acid $> 420 \mu\text{mol/l}$	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 ²⁺ < 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

Highest encounter rate is increased GOT than normal value accounted for 56.7%, 46.7% increase GPT. GOT average 63.2 ± 70.3 UI/l/37°C and GPT average 74.3 ± 127.5 UI/l/37°C. Percentage of hyperglycemia 41.7%, 31.7% increase blood uric acid. Lipid metabolism disorders just met at a rate of 20 - 25%. Changes in serum electrolytes mainly K⁺ < 3.5 mmol/l is 23.3%.

3.4. Histopathological Features

Table 3.10: The epidermal lesions of SJS and TEN

Damages	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Sum		P
	n	%	n	%	n	%	
Epidermal Necrosis	48	92.3	8	100.0	56	93.3	> 0.05
Epidermal necrosis whole	32	61.5	8	100.0	40	66.7	< 0.05
Epidermal necrosis scattered	16	30.8	0	0.0	16	26.7	
Epidermal thickness unusual	44	84.6	8	100.0	52	86.7	> 0.05
Dander is not normal	37	71.2	8	100.0	45	75.0	> 0.05
Can catch pink uniform in the epidermis	36	69.2	8	100.0	44	73.3	< 0.05
Degeneration of the basal layer of liquid	47	90.4	7	87.5	54	90.0	> 0.05
The phenomenon of isolation spikes	29	55.8	5	62.5	34	56.7	> 0.05
Foam cells	14	26.9	4	50.0	18	30.0	< 0.05
Bullous below the epidermis	40	76.9	8	100.0	48	80.0	> 0.05
In epidermal bullous	14	26.9	0	0.0	14	23.3	

There are 93.3% of patients with necrotic lesions epidermis, epidermal necrosis which is 66.7% full, scattered necrotic epidermis is 26.7%. Epidermal thickness unusual proportion of 86.7%, abnormal stratum corneum 75%. Can catch pink uniform 73.3% in the epidermis,

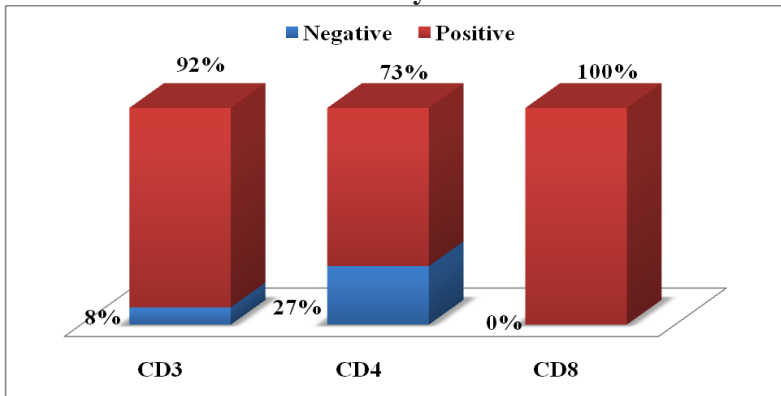
the basal layer of liquid degeneration is 90%, 56.7% phenomena glass spikes, 30.0% foam cells. Bullous appear in all patients, epidermal bullous below 80%, 23.3% in the epidermis.

Table 3.11: The lesions in the mesoderm layer of SJS and TEN

Damages	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Sum		p
	n	%	n	%	n	%	
Mesoderm agricultural edema	15	28.8	3	37.5	18	30.0	> 0.05
Infiltration of inflammatory blood lymphocytes surrounding mesoderm farm	52	100.0	8	100.0	60	100.0	> 0.05
Intrusion polymorphonuclear leukocytes	3	5.8	2	25.0	5	8.3	
Infiltration of eosinophils	5	9.6	0	0.0	5	8.3	

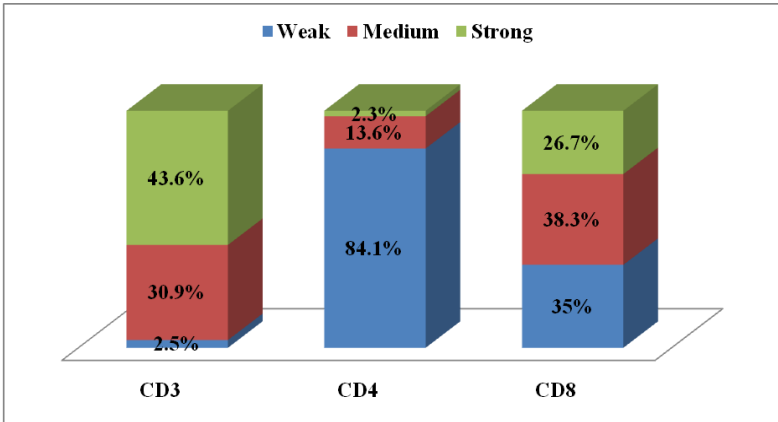
All study patients are invading inflammatory cells around the blood lymphocytes of agricultural mesoderm. 30% of patients with edema secondary agricultural packaging, penetration rates polymorphonuclear leukocytes and eosinophils same (8.3%). There were no differences in the vulnerability of the mesoderm layer between SJS and TEN patients.

3.5. Features immunohistochemistry



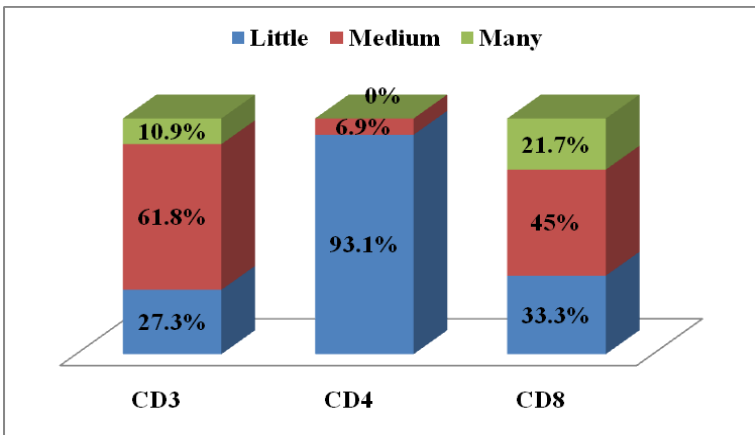
Graph 3.1: Expressing antigens CD3, CD4 and CD8

CD8 antigen imprint appears on all skin lesions of patients with SJS and TEN (100%), the arrival rate is 92.0% CD3 markers; CD4 is 73.0%.



Graph 3.2: The level of expression according to the number of cells

Imprints of CD3 expression level of the most powerful high percentage of 43.6%, 30.9% moderate and 2.5% weaker. CD4 expression level of 84.1% is mostly weak, medium and strong 13.6%, 2.3%. CD8 expression uniform in all three levels, including having the highest rate at 38.3% moderate, weak 35% and 26.7% strong.



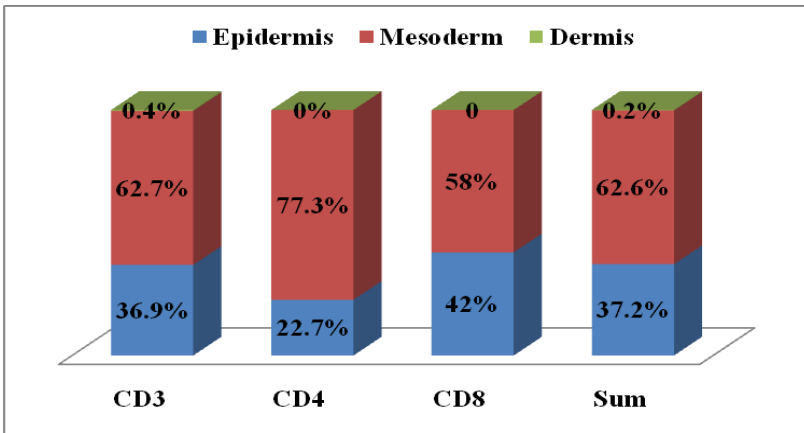
Graph 3.3: The level of expression according to the staining

Imprints CD3 staining has the highest proportion of 61.8%, at 27.3% and 10.9% more. Imprints of CD4 staining is primarily at 93.1%. Imprints of CD8 staining has the highest proportion of 45.0%, at 33.3% and 21.7% more.

Table 3.12: Distribution of values expressed CD3, CD4 and CD8

Antigen	SJS (n=52)		TEN (n=8)		Sum		P
	Sum	Medium	Sum	Medium	Sum	Medium	
CD3	962	18.5 ± 13.4	113	14.1 ± 9.4	1075	17.9 ± 13.0	< 0.05
CD4	238	4.6 ± 5.5	18	2.3 ± 1.8	256	4.3 ± 5.2	< 0.05
CD8	783	15.1 ± 9.9	89	11.1 ± 9.4	872	14.5 ± 9.8	< 0.05

Value expression of CD3 was 17.9 ± 13.0 cells/campus, was 4.3 ± 5.2 CD4 cells/micro cases, 14.5 ± 9.8 CD8 cells/ campus. Value expression of CD3, CD4 and CD8 in patients with SJS higher than TEN ($p < 0.05$).

**Graph 3.4: Distribution according to histological manifestation skin**

Cells expressing CD3, CD4 and CD8 concentrated in the mesoderm layer with the corresponding rate was 62.7%; 77.3% and 58.0%. The overall rate of 3 mark in mesoderm antigen was 62.6%, epidermis 37.2% and dermis 0.2%.

Chapter 4: DISCUSSION

4.1. Characteristics of study patients

4.1.1. Age and sex

The results of our study showed that the syndrome SJS/TEN due to drug allergy occurs in all ages, the patient was 11 years old minimum and maximum is 79, average age 47.3 ± 15.8 . See most age groups from

60 years of age accounted for 23.3%, the lowest group < 30 years of age accounted for 15%. In 60 patients we studied 30 male patients and 30 female patients.

4.1.2. The reason for hospitalization of SJS and TEN patients

The study results showed that most patients were hospitalized for at least two reasons, which reason erythema + oral ulcers accounted for the highest proportion of 38.3%, followed by erythema + bullous rash on the skin 15.0%, erythema + itching skin rash 15.0%. It is less common in patients hospitalized because of erythema + genital ulcers, bullous or mouth ulcers + conjunctivitis 1.7%. Thus the symptoms of erythema primarily in hospitalized patients, 53/60 patients accounted for 88% of the patients studied.

4.1.2. The drug allergy

The results of our study showed that 33 drugs were identified as the cause of allergies, the most common blood uric acid lowering drug allopurinol 21.7%; traditional medicines accounted for 21.7%; followed by anti-seizure medication Tegretol accounted for 20.0%. The remaining drugs such as cephalixin, ciprobay, biseptol, paracetamol, ... there is a very low rate. The results of our study are similar Pham Thi Hoang Bich Diu and some other authors.

4.2. Clinical Features

4.2.1. Assessment of disease severity index through SCORTEN

Our results show patients SCORTEN point average of 1.3 ± 1.0 points, 1 point which SCORTEN highest percentage, 41.7%, followed by 26.7% 2 points. Thus the majority of patients in our study group had mild degree according SCORTEN scale. Our result is similar to the Min - Suk Yang found in 36 patients with SJS/TEN with 36.1% have SCORTEN from 0 - 1 points, 2 points is 41.7 %, 16.7% and 3 points 5.6% from 4 - 5 points.

4.2.2. The systemic symptoms of SJS and TEN patients

Early symptoms after patients taking drugs such as itching, rash, fever, ...these symptoms can last throughout the patient until the patient was cured. These are also the symptoms of this nature only signaled for

a subsequent clinical picture of drug allergy. The results of our study showed that patients with SJS/TEN with itching met with the highest rate was 98.3%; followed by skin irritation accounting for 93.3%. 90% of patients with SJS/TEN of us have a cough and sore throat before appearing mucosa lesions from 2 to 3 days. There are 53.3% of patients with symptoms of fever, mainly appear in the first days of hospitalization, the disease is common in patients with SJS than TEN. There were 66.7% of the study patients had symptoms of dizziness headache.

4.2.3. The skin lesions of patients with SJS and TEN

The patients in the study had skin lesions “shaped beer shoot” percentage of 83.3%. However, most of these are “atypical form of beer shot” centered bullous hemorrhagic necrosis or inlaid dark and surrounded by a paler red inlaid center. Blisters on the skin also met with high rate 96.7%, especially in patients with SJS is 100% and 75% met at TEN ($p < 0.05$). In our study, the vesicular and bullous first time in, then hemorrhagic manifestations. In the majority of patients with SJS/TEN, bullous lesions stretch, stretch, but some do not tremble. Purpura lesions on the skin seen in all patients of our study.

4.2.3. Damage to the lining of the cavity naturally

Photo highlights of oral mucosal lesions of patients with SJS is lip mucosa ulceration, crusting more thick dark red, scaly skin including, serum and erythrocytes. TEN patients, oral mucosal lesions and throat ulcers, ulcers entire surface of the tongue mucosa causing acute pain when putting food in your mouth. In these patients, the nutrients can not be made orally, but mainly by the infusion. The majority of patients had lesions TEN most natural cavities, mouth and eyes which are vulnerable position heaviest. The results of our study showed that 98.3% had mouth ulcers and throat, 80% had eye injuries, 56.7% of genital ulcers, sore nose and sore anus met with equal proportions of 18.3%; ear canal ulcer 16.7%.

4.3. Features subclinical

The index formula of blood and blood biochemical changes underlying much reduced rate accounted for 15.0% of blood erythrocytes, hemoglobin decreased 16.7%. There are 90.0% of study patients responded CRP > 5 mg/l. The average value of CRP in patients was 55.2 ± 56.2 mg/l. Biochemical indices encountered mainly GOT rate than normal value accounted for 56.7%, 46.7% increase GPT, mainly in moderation. Changes in serum electrolytes mainly $K^+ < 3.5$ mmol/l is 23.3%.

4.4. Histopathological Features

4.4.1. Damage to the epidermis

- Epidermal Necrosis: 93.3% necrotic lesions epidermis, epidermal necrosis which is 66.7% full, scattered necrotic epidermis 26.7%.

- Change the thickness of the epidermis: the majority of patients in the study had a thickness of epidermis has been altered, accounting for 87.6%. The change in thickness of the epidermis mainly due to degeneration, necrosis of epidermal cells, degeneration of the basal layer of liquid glass and barbed phenomenon. Our results 90% of patients with degenerative loose bottom layer.

- Change the stratum corneum: 25% of the patients studied had corneum in normal state. Most of the stratum corneum were deformed or atrophy of Bangladesh, prepared desquamation, forming the new stratum corneum due to continuous degradation of keratin cells.

- Bullous lesions: occur in all patients, including epidermal bullous lower proportion of 80%, in the epidermal bullous 23.3%.

- The phenomenon of isolation spikes in the epidermis: 56.7% appeared in histopathology specimens skin. Separated thorns is phenomenal loss of squamous cell adhesion together by degeneration of cytoplasmic bridges, creating blisters, epidermal bullous.

4.4.2. Features lesions mesoderm layer

Histopathological lesions in the mesoderm layer is very poor. Photo highlights of mesoderm is hurting all patients with inflammatory infiltration around blood lymphocytes of agricultural mesoderm. 30% of

patients with edema agricultural mesoderm. Very rare pictures intrusion polymorphonuclear leukocytes and eosinophils in the skin lesions, each accounting for 8.3%. Dermis there was no damage.

4.5. Features immunohistochemistry

4.5.1. The rate and extent of expressing antigens CD3 , CD4 and CD8

CD8 antigen imprint appears on all skin lesions (100%), the arrival rate is 92.0% CD3 markers; CD4 is 73.0%. Thus, even in patients with severe or mild disease severity, the CD8 appear with the highest frequency in the 3 mark antigen.

4.5.2. On the level of expression

** Through the number of cells staining positive for yellow - brown in 3 degree weak, medium and strong:* expression of CD3 is the most powerful, CD8 and CD4 inadequate at low level.

** Through the degree of staining of positive cells in three lesser degree, and more just:* CD3 staining is strongest, CD8 and CD4 inadequate at low level.

4.5.3. Value expressing CD3 antigen, CD4 and CD8

The study results showed that the total number of CD3 - positive cells was highest in 1075 cells, then to CD8 cells is 872, the lowest is 256 CD4 cells. Value expression of CD3 was 17.9 ± 13.0 cells/campus, was 4.3 ± 5.2 CD4 cells/micro cases, 14.5 ± 9.8 CD8 cells/campus. Thus, the value of CD3 expression is strongest, followed by CD8, CD4.

4.5.4. Expressing CD3, CD4 and CD8 on the histological grade leather

Our results show that the antigen markers largely concentrated in the mesoderm layer, then to the epidermis and almost no in the dermis. The ratio appears CD3, CD4 and CD8 in the mesoderm layer, respectively, 62.7%; 77.3% and 58.0%. Payoffs 3 antigen markers in the mesoderm layer is 62.6%, epidermis is 37.2%.

CONCLUSION

The study on 60 patients diagnosed with SJS and TEN syndrome due to drug allergy, including 30 males and 30 females, aged average 47.3 ± 15.8, we would like to draw some conclusions as follows:

1. Clinical characteristics, subclinical

* Drug allergies are common in blood uric acid lowering drug allopurinol, oriental medicine, anti - seizure medication Tegretol.

* The clinical features are varied and plentiful:

- The systemic symptoms: itching is 98.3%, 93.3% skin irritation, cough and sore throat, 90%, 66.7% headache, dizziness, difficulty in urinating 56.7%, ...

- The skin lesions: skin purpura 100%, 96.7% blisters, skin lesions “shaped beer shoot” 83.3%, 75.5% water bladder, skin ulcers 73.3%. Nikolsky sign (+) in 23.3%.

- The mucosal injury natural cavities: 98.3% throat, mouth ulcers, eye damage 80%, 56.7% of genital ulcers, sore nose and sore anus same rate of 18.3 %, sore ears 16.7%.

Most lesions of patients with TEN clinical manifestations are more severe SJS patients.

* Features subclinical: there is not much change level. 16.7% met anemia, thrombocytopenia 11.7%. 56.7% growth rate GOT, GPT is 46.7%, 41.7% increase glucose, blood uric acid increased 31.7%.

2. Characteristic histopathology and immunohistochemistry

2.1. Histopathological Features

Histopathological lesions of SJS and TEN patients is kind of epidermal lesions (93.3%) with the image the entire thickness epidermal necrosis began forming a layer of pink uniform thickness loss epidermis (86.7%), bullous form under the epidermis (80%) or in the epidermis (23.3%), with the bottom layer of liquid degeneration (90%) and can catch pink uniform epidermal - can civatte (73.3%), may have the phenomenon glass spikes (56.7%) and the phenomenon of foam cells (30%). Mesoderm layer hurt no more inflammatory infiltrate mainly

lymphocytes of the blood vessels around the farm mesoderm, endoderm, mesoderm can see farm edema. No images found damage the dermis.

2.2. Features immunohistochemistry

- The proportion of lesions appear on the skin: 100% of CD8, CD3 was 92.0%, 73.0% CD4.

- The level of expression: markers CD3 antigen expressed strong CD4 and CD8 expression has weak expression.

- Value expression: the highest value CD3, CD4 and CD8 then come. SJS patients have values expressed higher antigen markers TEN.

- Distribution expression: CD3, CD4 and CD8 concentrated mainly in mesoderm is 62.6%, 37.2%, and the epidermis is the dermis 0.2%. The highest values expressed in the mesoderm, then to the epidermis and dermis.

RECOMMENDATIONS

1. Be careful when using these drugs have a high incidence of allergies, such as allopurinol, carbamazepine. Also need further study of genotype closely related to these two drugs: HLA - B*5801 and HLA-B*1502 in patients with Vietnam in particular and Asia in general community.

2. Additional mechanisms of molecular pathology of SJS and TEN syndrome mechanism is mixed with the participation of many components, including CD8 important role in the mechanism of epidermal cell necrosis.

3. If the conditions of funding allows, based on the clinical situation should do more technical histopathology and immunohistochemistry (CD3 antigen markers, CD4 and CD8) on the skin lesions have puffiness state of SJS and TEN syndrome caused by allergy to add value to the diagnosis and prognosis of treatment for patients.