

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**TRẦN THỊ HUYỀN**

**XÁC ĐỊNH MỘT SỐ GEN, PHÂN TỬ  
CÓ LIÊN QUAN ĐẾN HỘI CHỨNG  
SJS/TEN Ở NGƯỜI VIỆT NAM**

Chuyên ngành : Nội khoa (Da liễu)

Mã số : 9720107

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2021**

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI**  
**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**Người hướng dẫn khoa học:**

- 1. PGS.TS. Phạm Thị Lan**
- 2. GS. Riichiro Abe**

**Phản biện 1: PGS. TS. Đặng Văn Em**

**Phản biện 2: PGS. TS. Lý Tuấn Khải**

**Phản biện 3: PGS. TS. Trần Đăng Quyết**

Luận án đã được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Trường tổ chức tại Trường Đại học Y Hà Nội.

*Vào hồi 14 giờ 00 ngày 11 tháng 5 năm 2021*

Có thể tìm hiểu luận án tại các thư viện:

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC  
ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. **Tran Thi Huyen**, Riichiro Abe, Pham Thi Lan et al (2020). The link between *HLA-B* alleles and causative drugs in Vietnamese patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Open Access Maced J Med Sci*, **8(B)**, 395-400.
2. **Tran Thi Huyen**, Riichiro Abe, Pham Thi Lan et al (2020). Serum granulysin in differentiation of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and erythema multiforme. *Open Access Maced J Med Sci*, **8(B)**, 381-388.
3. **Tran Thi Huyen**, Pham Dinh Hoa, Pham Thi Lan (2020). High levels of serum interferon-gamma in patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Journal of Medical Research*, **127 E6(3)**, 67-72.
4. **Tran Thi Huyen**, Nguyen Thi Hoa, Pham Thi Lan et al. (2020). Serum levels of interleukin-6 and interleukin-8 in patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and erythema multiforme. *Vietnamese Journal of Dermatology and Venereology*, **30**, 53-62.
5. **Trần Thị Huyền**, Nguyễn Hoàng Phương, Phạm Thị Lan và cs (2020). Hội chứng Stevens-Johnson và Lyell do carbamazepin, allopurinol, thuốc đông y và các allele *HLA-B* liên quan. *Tạp chí Nghiên cứu y học*, **128 (4)**, 85-94.
6. **Tran Thi Huyen**, Nguyen Thi Hoa, Pham Thi Lan et al. (2020). Study on the causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis at National Hospital of Dermatology and Venereology. *Vietnamese Journal of Dermatology and Venereology*, **30**, 53-62.

## GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

### 1. Tính thời sự của đề tài

Hội chứng Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (toxic epidermal necrolysis, TEN) là những phản ứng nặng, thường do thuốc (severe cutaneous adverse drug reactions, SCARs), ít gặp nhưng nguy hiểm, đe dọa tính mạng người bệnh. Đặc điểm sinh bệnh học chính của SJS/TEN là hiện tượng hoại tử, chết theo chương trình (CTCT) lan rộng của các tế bào keratin, quá trình được khởi động bởi các tế bào lympho T độc gây ra do thuốc. Sự trình diện thuốc giới hạn bởi phức hợp hòa hợp mô chủ yếu (major histocompatibility, MHC) hay kháng nguyên bạch cầu người (human leucocyte antigen, *HLA*) lớp I dẫn tới tăng sinh dòng TCD8+, chúng sẽ xâm nhập vào da, sản xuất các yếu tố hòa tan làm cho các tế bào keratin CTCT. Các phân tử liên quan tới CTCT, bao gồm yếu tố hoại tử u anpha (TNF- $\alpha$ ), interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), nitric oxid (NO) cảm ứng, là cầu nối giữa đáp ứng miễn dịch gây ra do thuốc với thương tổn tế bào keratin. Các yếu tố như Fas phối tử (ligand) (FasL) hòa tan, perforin và granzym B đều được nhấn mạnh trong cơ chế CTCT của các tế bào keratin nhưng nghiên cứu gần đây nhất ủng hộ vai trò quan trọng của granulysin.

Nhiều nghiên cứu chỉ ra mối liên quan giữa *HLA* lớp I và SCARs. Ở Việt Nam, đã có nghiên cứu chứng tỏ mối liên quan giữa *HLA-B\*58:01* với SCARs do allopurinol, giữa *HLA-B\*15:02* với SCARs do carbamazepin. Nhiều trường hợp SJS/TEN không rõ thuốc gây bệnh, một số bệnh nhân sử dụng thuốc bắc, thuốc nam, thuốc đông y. Thực tế, các thuốc đó gây SJS/TEN ở người này nhưng lại gây phản ứng thuốc dạng hồng ban đa dạng (erythema multiform, EM) ở người khác. Điều này có thể phụ thuộc vào allele *HLA* của mỗi cá thể. Ngoài ra, đánh giá vai trò then chốt của một vài cytokin có thể giúp tiên lượng bệnh và hứa hẹn liệu pháp điều trị mới. Các nghiên cứu ở Việt Nam chủ yếu liên

quan tới đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, ít nghiên cứu đi sâu vào các gen, phân tử và các cytokin đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của SJS/TEN. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài **“Xác định một số gen, phân tử có liên quan đến hội chứng SJS/TEN ở người Việt Nam”** với hai mục tiêu:

1. *Xác định một số gen (allele HLA-B) liên quan đến hội chứng SJS/TEN ở người Việt Nam.*

2. *Định lượng granulysin và 13 cytokin huyết thanh trong hội chứng SJS/TEN.*

## **2. Những đóng góp mới của đề tài**

Thuốc gây SJS/TEN hay gặp nhất là thuốc đông y. Có mối liên quan nhất định giữa allele *HLA-B* và SJS/TEN do một số thuốc. Bước đầu ghi nhận mối liên quan giữa allele *HLA-B\*51:02* với SJS/TEN do thuốc đông y. Nồng độ granulysin có thể là một dấu ấn sinh học tốt để chẩn đoán phân biệt SJS/TEN với EM, nhất là trong giai đoạn sớm của bệnh. Sự thay đổi nồng độ một số cytokin huyết thanh (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) trong quá trình diễn biến của bệnh và mối liên quan với mức độ nặng của bệnh có thể hữu ích trong việc ứng dụng các liệu pháp điều trị và kỹ thuật chẩn đoán dự ứng thuốc.

## **3. Bố cục của luận án**

Luận án gồm 142 trang, trong đó phần đặt vấn đề 02 trang, tổng quan tài liệu 38 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 25 trang, kết quả nghiên cứu 39 trang, bàn luận 35 trang, kết luận 02 trang và kiến nghị 01 trang. Phần kết quả có 15 bảng và 23 biểu đồ. Ngoài ra, luận án có 11 hình, 5 ảnh và các phụ lục minh họa. Luận án có 163 tài liệu tham khảo, trong đó có 9 tài liệu tiếng Việt, 154 tài liệu tiếng Anh, 38 tài liệu xuất bản trong 5 năm gần đây.

## Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. Mối liên quan giữa *HLA* lớp I và SCARs do một số thuốc

Nhiều nghiên cứu chỉ ra mối liên quan giữa *HLA* lớp I và SCARs do một số thuốc. Ở các bệnh nhân SJS/TEN người Hán, có mối liên quan chặt chẽ giữa các chất thom chống động kinh như carbamazepin, phenytoin, oxcarbazapin và lamotrigin với *HLA-B\*15:02*, giữa allopurinol với *HLA-B\*58:01*. Mối liên quan giữa *HLA-B\*15:02* và carbamazepin cũng thấy ở các bệnh nhân SJS/TEN người Thái, Malaysia, Nam Ấn Độ, nhưng không thấy ở người Nhật Bản, Hàn Quốc hay châu Âu. Ở các bệnh nhân gốc châu Âu, có mối liên quan giữa *HLA-B\*57:01* và SJS/TEN do abacavir, giữa *HLA-A\*31:01* và SJS/TEN do carbamazepin. Nghiên cứu tại Nhật Bản cho thấy, allele *HLA-B\*15:11* là yếu tố nguy cơ của SJS/TEN do carbamazepin, có mối liên quan giữa *HLA-A\*02:06* với SJS/TEN do acetaminophen.

### 1.2. Vai trò của granulysin trong SJS/TEN

Granulysin là một phân tử được tìm thấy trong các hạt của các tế bào gây độc (cùng với granzym B và perforin) TCD8<sup>+</sup>, tế bào NK, tế bào NK/T, nó đóng vai trò như chất diệt khối u và diệt vi khuẩn. Khi có sự tương tác giữa thuốc với *HLA* đặc hiệu và TCR của TCD8<sup>+</sup>, granulysin được giải phóng từ các hạt của TCD8<sup>+</sup>, gây CTCT các tế bào keratin. Granulysin dường như cắt qua màng tế bào đích, gây mất cân bằng ion, làm cho ty thể bị tổn thương, giải phóng các chất oxy hóa và dòng thác caspase, làm các tế bào CTCT.

Khi nghiên cứu về granulysin trong TEN, Chung và cộng sự so sánh sự bộc lộ gen của tế bào dịch bọt nước với các tế bào đơn nhân máu ngoại vi, kết quả cho thấy sự bộc lộ gen granulysin của tế bào bọt nước tăng 10-20 lần, granzym B tăng 8 lần, perforin tăng 3 lần, FasL huyết thanh tăng 2 lần. Khi đo nồng độ granulysin trong dịch bọt nước theo mô hình tương tự, nồng độ granulysin cao gấp 2-4 lần so với perforin, granzym B và FasL hòa tan, nồng độ granulysin tương quan

với mức độ nặng của bệnh. Khi nhuộm hóa mô miễn dịch, mảnh da của người bệnh TEN bắt màu granulyisin mạnh, còn mảnh da của người bệnh dị ứng thuốc thể thông thường (ordinary drug skin reaction-ODSR) bắt màu yếu. Abe chỉ ra rằng nồng độ huyết thanh của granulyisin tăng lên ở 4 trong số 5 bệnh nhân SJS/TEN trước khi bóc tách thượng bì hoặc có thương tổn niêm mạc. Trong khi đó, nồng độ này chỉ tăng lên ở 1 trong 24 bệnh nhân ODSR. Những nghiên cứu trên chứng minh rằng granulyisin là tác nhân quan trọng gây CTCT trong TEN, nó cũng là dấu ấn để chẩn đoán sớm và tiên lượng mức độ bệnh.

### **1.3. Một số cytokin liên quan tới SJS/TEN**

Caproni và cộng sự cho thấy các mẫu sinh thiết da của SJS/TEN bộc lộ tất cả các cytokin (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-5, IL-13, CCR3, CXCR3 và CXCR4) mạnh hơn các mẫu da EM. Tất cả các mẫu da của SJS/TEN và EM bộc lộ mạnh hơn mẫu da người khỏe mạnh. So sánh các cytokin liên quan tới Th1 hoặc Th2 cho thấy đáp ứng Th1 ưu thế trong EM, sự mất cân bằng giữa Th1 và Th2 không có ý nghĩa trong SJS/TEN.

Wang và cộng sự cho thấy nồng độ huyết thanh của CCL27 và TNF- $\alpha$  tăng có ý nghĩa ở bệnh nhân SJS/TEN trong suốt giai đoạn cấp so với giai đoạn lành bệnh, và so với nhóm chứng khỏe mạnh. Nồng độ CCL27 tương quan thuận với nồng độ TNF $\alpha$  trong giai đoạn cấp. Nồng độ CCL27 trong dịch bọt nước cao hơn nồng độ huyết thanh trong giai đoạn cấp. Nồng độ TNF- $\alpha$  ở dịch bọt nước cao hơn trong huyết thanh ở giai đoạn cấp và giai đoạn lành bệnh. CCL27 và TNF- $\alpha$  có vai trò khởi động trong quá trình bệnh sinh của SJS/TEN. CCL27 tác động ở giai đoạn sớm của bệnh, thông qua tuần hoàn, trong khi TNF- $\alpha$  tác động trong suốt cả quá trình bệnh, ở các thương tổn da.

Su và cộng sự cho rằng nồng độ IL-15 tương quan với mức độ nặng và tỷ lệ tử vong của SJS/TEN. Khi được thêm vào, IL-15 ngoại sinh kích thích các tế bào trong bọt nước TEN tiết granulyisin ở 3 mẫu,

nếu bị trung hòa IL-15 giảm kích thích tế bào do thuốc ở một bệnh nhân TEN. Các yếu tố khác, bao gồm IL-6, IL-8 và TNF- $\alpha$  có tương quan với mức độ nặng của SJS/TEN (tiến triển lâm sàng, diện tích thương tổn da) nhưng không nổi bật bằng IL-15. Phát hiện này đặt ra khả năng sử dụng nồng độ IL-15 để tiên lượng bệnh.

## **Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Nghiên cứu được tiến hành trên 83 bệnh nhân SJS/TEN điều trị nội trú tại Bệnh viện Da liễu Trung ương và Trung tâm Dị ứng-Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01/2018 tới tháng 10/2019. Chẩn đoán SJS, TEN hay overlap SJS/TEN dựa theo phân loại của Bastuji-Garin, do ít nhất hai bác sỹ chuyên khoa thăm khám, nhận định chẩn đoán độc lập như sau: 1) SJS với thương tổn bóc tách thượng bì (bọng nước, trợt da) dưới 10% diện tích cơ thể; 2) Overlap SJS/TEN với diện tích bóc tách thượng bì từ 10-30%; 3) TEN với thương tổn bóc tách thượng bì chiếm trên 30% diện tích cơ thể.

#### *Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân*

Tuổi từ 18 trở lên; bệnh nhân hoặc người đại diện hợp pháp của bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu, có ký vào bản chấp thuận; không phân biệt giới tính, chưa hoặc đã được điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch. Với mục tiêu 1: chọn các bệnh nhân SJS/TEN người Việt (dân tộc Kinh). Với mục tiêu 2: có ít nhất 2 mẫu lưu huyết thanh đạt yêu cầu ở hai thời điểm khác nhau: lúc nhập viện và lúc tái tạo thượng bì (TTTB).

#### *Tiêu chuẩn loại trừ*

Không có mẫu lưu máu toàn phần đạt chất lượng để làm xét nghiệm *HLA-B* độ phân giải cao. Bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết (có procalcitonin máu  $>2$  ng/ml và/hoặc cấy máu dương tính); mắc bệnh suy giảm miễn dịch; bệnh nhân không có đủ các mẫu lưu huyết thanh tại thời điểm nhập viện và thời điểm TTTB.



## **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

Phương pháp tiền 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 thuận tiện theo trình tự thời gian.

### **2.2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu**

Với mục tiêu 1: Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức ước lượng một tỷ lệ, tính được  $n=60$ .

Với mục tiêu 2: Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức ước lượng giá trị trung bình nồng độ granulysin huyết thanh ở bệnh nhân SJS/TEN, tính được  $n=48$ . Nhóm chứng bao gồm 43 bệnh nhân hồng ban đa dạng (EM) và 20 người khỏe mạnh (HCs).

### **2.2.4. Các bước nghiên cứu**

#### *Khai thác bệnh sử và tiền sử*

Bằng cách hỏi bệnh theo bộ câu hỏi có sẵn. Xác định thuốc nghi ngờ gây dị ứng dựa theo các tiêu chí quan trọng là: thời gian từ khi dùng thuốc tới khi xuất hiện thương tổn đầu tiên; có tiền sử dị ứng với thuốc đó hoặc thuốc khác trong cùng nhóm; nguy cơ gây SJS/TEN của thuốc theo các nghiên cứu trước ở Việt Nam và trên thế giới. Ngoài ra, chúng tôi có tham khảo bảng điểm ALDEN (Algorithm for Drug Causality). Nếu bệnh nhân dùng nhiều thuốc thì thuốc có điểm cao hơn được xác định là tác nhân gây dị ứng.

#### *Khám lâm sàng*

Đánh giá độ nặng của các bệnh nhân SJS/TEN theo điểm SCORTEN 6 tiêu chí cho phù hợp với điều kiện trang thiết bị xét nghiệm của cơ sở nghiên cứu: tuổi  $>40$ , có bệnh ác tính kèm theo, nhịp tim  $>120$  nhịp/phút, diện tích da bị bóc tách  $>10\%$ , nồng độ ure máu  $>10$  mmol/L, nồng độ glucose máu  $>14$  mmol/L. Mỗi tiêu chí được tính 01 điểm.

*Lưu huyết thanh, máu toàn phần cho xét nghiệm HLA-B, định lượng granulysin và các cytokin huyết thanh*

- Mỗi bệnh nhân SJS/TEN được lấy máu tại ít nhất hai thời điểm:  
1) Lúc nhập viện (03 ml máu toàn phần cho xét nghiệm *HLA-B* độ phân giải cao; 04 ml máu để tách huyết thanh); 2) Lúc lành thương tổn da, TTTB (04 ml máu để tách huyết thanh).

- Mỗi bệnh nhân EM được lấy 04 ml máu để tách huyết thanh lúc nhập viện.

- Mỗi người khỏe mạnh được lấy 04 ml máu để tách huyết thanh.

- Các mẫu máu toàn phần và mẫu huyết thanh được bảo quản ở nhiệt độ  $-80^{\circ}\text{C}$  cho tới khi thực hiện các xét nghiệm.

### **2.2.5. Một số kỹ thuật xét nghiệm thực hiện trong nghiên cứu**

#### **2.2.5.1. Xét nghiệm định type *HLA-B* độ phân giải cao**

Được thực hiện tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương bằng phương pháp PCR-SSO (sequence-specific oligonucleotide). Các bước thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

#### **2.2.5.2. Xét nghiệm định lượng *granulysin* huyết thanh**

Được thực hiện tại Bộ môn Miễn dịch, Học viện Quân y, sử dụng phương pháp ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), bộ kit Human Granulysin ELISA, hãng Melsin, Trung Quốc, theo nguyên lý “sandwich”.

#### **2.2.5.3. Xét nghiệm định lượng 13 cytokin huyết thanh**

Được thực hiện tại Bộ môn Miễn dịch, Học viện Quân y, sử dụng kỹ thuật hấp phụ miễn dịch vi hạt đánh dấu huỳnh quang phát hiện đồng thời 13 cytokin: GM-CSF (granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor, yếu tố kích thích dòng tế bào hạt, đại thực bào), IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17A và TNF- $\alpha$ . Hóa chất và sinh phẩm xét nghiệm do hãng Thermo Fisher Scientific (Mỹ) sản xuất.

**2.3. Xử lý số liệu:** theo phần mềm SPSS 16.0.

## 2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu viên đảm bảo thực hiện quy trình phù hợp với tuyên ngôn Helsinki về đạo đức trong nghiên cứu. Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức về nghiên cứu y sinh, Trường Đại học Y Hà Nội theo quyết định số 04NCS17/ HĐĐĐ-ĐHYHN, ngày 08 tháng 02 năm 2018.

## Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Xác định một số gen (allele *HLA-B*) liên quan đến hội chứng SJS/TEN ở người Việt Nam

#### 3.1.1. Đặc điểm tuổi, giới, thuốc gây dị ứng của các bệnh nhân SJS/TEN

*Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi, giới của các bệnh nhân SJS/TEN*

	SJS (n=38)	TEN (n=45)	SJS/TEN (n=83)
<b>Tuổi</b> , TB±SD (năm)	47,9 ± 16,9	51,4 ± 14,9	49,8 ± 15,9
<b>Nhóm tuổi, n (%)</b>			
<30	6 (15,8)	5 (11,1)	11 (13,3)
30-39	8 (21,1)	5 (11,1)	13 (15,7)
40-50	6 (15,8)	7 (15,6)	13 (15,7)
>50	18 (47,3)	28 (62,2)	46 (55,3)
<b>Giới tính, n (%)</b>			
Nam	20 (52,6)	22 (48,9)	42 (50,6)
Nữ	18 (47,4)	23 (51,1)	41 (49,4)

*TB: trung bình, SD: độ lệch chuẩn*

**Nhận xét:** Tuổi trung bình của các bệnh nhân SJS/TEN là 49,8 (thấp nhất là 19, cao nhất là 77), nam chiếm 50,6%; nữ chiếm 49,4%. Độ tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là trên 50 (55,3%).

**Bảng 3.2. Các thuốc gây dị ứng trong SJS/TEN**

Thuốc	SJS		TEN		p (SJS với TEN)	SJS/TEN	
	n	%	n	%		n	%
Allopurinol	12	31,7	4	8,9	<0,05	16	19,3
Carbamazepin	10	26,3	6	13,4	>0,05	16	19,3
Thuốc đông y	2	5,2	15	33,4	<0,05	17	20,5
Kháng sinh <sup>e</sup>	3	7,9	2	4,4	>0,05	5	6
Diclofenac	0	0	1	2,2	NA	1	1,2
Phenylbutazon	1	2,6	0	0	NA	1	1,2
Piracetam	0	0	1	2,2	NA	1	1,2
Piroxicam	0	0	1	2,2	NA	1	1,2
Thalidomid	0	0	1	2,2	NA	1	1,2
Lamotrigin	0	0	1	2,2	NA	1	1,2
Không rõ	10	26,3	13	28,9	>0,05	23	27,7
Tổng	38	100	45	100		83	100

<sup>e</sup>*amoxicillin, cefalexin, zodocin (metronidazol và spiramycin), metronidazol; NA (non applicable): không áp dụng vì cỡ mẫu bé*

**Nhận xét:** Trong SJS/TEN, thuốc đông y chiếm tỷ lệ cao nhất, tiếp theo là allopurinol và carbamazepin. Có 23 bệnh nhân không rõ thuốc gây dị ứng. Tỷ lệ thuốc đông y trong nhóm TEN cao hơn nhóm SJS, tỷ lệ thuốc allopurinol trong nhóm SJS cao hơn nhóm TEN, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (test  $\chi^2$ ). Các thuốc khác không có sự khác nhau giữa hai nhóm.

**3.1.2. Xác định một số gen (allele HLA-B) liên quan đến hội chứng SJS/TEN ở người Việt Nam**

**Bảng 3.3. Kết quả genotype HLA-B (n=60)**

Bệnh nhân	Chẩn đoán	Thuốc	Allele 1	Allele 2
1	SJS	Carbamazepin	15:02	15:25
2	SJS	Carbamazepin	15:02	40:01
3	SJS	Carbamazepin	15:02	51:01
4	SJS	Carbamazepin	15:02	56:04
5	SJS	Carbamazepin	15:02	15:02
6	SJS	Carbamazepin	15:02	46:01
7	SJS	Carbamazepin	15:02	46:01
8	TEN	Carbamazepin	15:02	44:03
9	TEN	Carbamazepin	15:02	40:01
10	TEN	Carbamazepin	15:02	55:02
11	TEN	Carbamazepin	15:02	54:01
12	TEN	Carbamazepin	15:02	13:01
13	TEN	Carbamazepin	15:02	13:01
14	SJS	Không rõ	15:02	51:02
15	SJS	Không rõ	15:02	13:01
16	SJS	Không rõ	15:02	73:01
17	SJS	Không rõ	15:02	57:01
18	SJS	Không rõ	15:02	40:01
19	TEN	Không rõ	15:02	35:05
20	TEN	Không rõ	15:02	15:02
21	TEN	Thuốc đông y	15:02	51:02
22	TEN	Thuốc đông y	15:02	54:01
23	SJS	Allopurinol	15:02	58:01
24	SJS	Zodocin*	15:02	15:02
25	TEN	Piroxicam	15:02	15:02
26	SJS	Allopurinol	58:01	13:02
27	SJS	Allopurinol	58:01	57:01
28	SJS	Allopurinol	58:01	40:06
29	SJS	Allopurinol	58:01	13:01

Bệnh nhân	Chẩn đoán	Thuốc	Allele 1	Allele 2
30	SJS	Allopurinol	58:01	46:01
31	SJS	Allopurinol	58:01	51:01
32	SJS	Allopurinol	58:01	38:02
33	SJS	Allopurinol	58:01	40:01
34	TEN	Allopurinol	58:01	40:01
35	TEN	Allopurinol	58:01	46:01
36	TEN	Allopurinol	58:01	56:04
37	TEN	Allopurinol	58:01	40:01
38	TEN	Không rõ	58:01	07:02
39	SJS	Không rõ	58:01	35:05
40	SJS	Không rõ	07:05	46:01
41	SJS	Không rõ	38:02	46:01
42	TEN	Không rõ	15:25	46:01
43	TEN	Không rõ	13:01	51:02
44	TEN	Không rõ	56:04	51:02
45	SJS	Không rõ	13:01	38:02
46	SJS	Không rõ	13:01	07:02
47	SJS	Không rõ	07:05	51:01
48	TEN	Không rõ	07:05	51:01
49	SJS	Không rõ	56:02	38:02
50	TEN	Không rõ	07:05	73:01
51	TEN	Thuốc đông y	51:02	46:01
52	TEN	Thuốc đông y	15:01	51:02
53	TEN	Thuốc đông y	15:21	51:02
54	TEN	Thuốc đông y	37:01	51:02
55	TEN	Thuốc đông y	15:25	51:02
56	TEN	Thuốc đông y	54:01	54:01
57	TEN	Diclofenac	13:01	51:01
58	SJS	Phenylbutazon	35:05	38:02
59	TEN	Thalidomid**	15:21	57:01
60	TEN	Lamotrigin	15:21	46:01

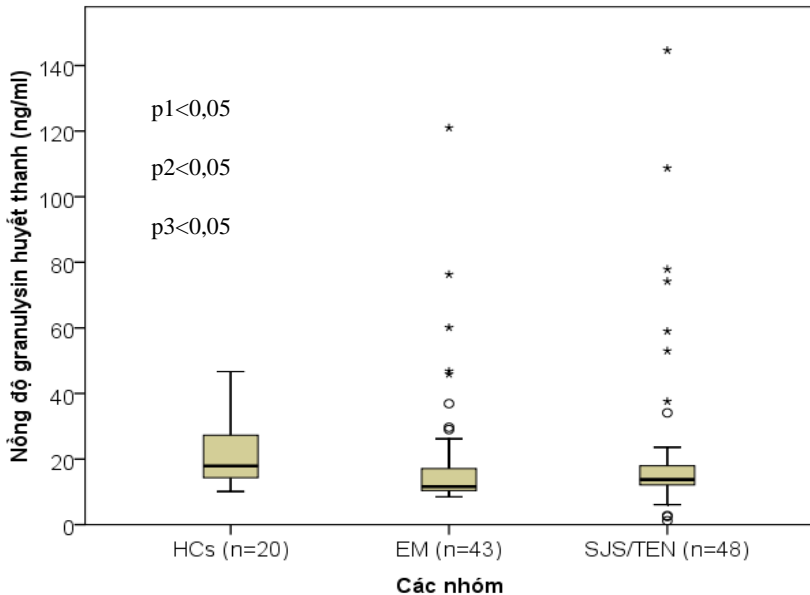
*\*zodocin gồm metronidazol và spiramycin; \*\*điều trị đa u tủy xương*

**Nhận xét:** Ở 60 bệnh nhân SJS/TEN, có tổng cộng 24 haplotype *HLA-B*, trong đó, allele *HLA-B\*15:02* gặp ở 25 bệnh nhân, chiếm 41,7%; allele *HLA-B\*58:01* gặp ở 15 bệnh nhân, chiếm 25%. Các allele khác có tần suất ít hơn. Trong số 25 bệnh nhân mang allele *HLA-B\*15:02*, có 13/25 bệnh nhân bị SJS/TEN do carbamazepin, chiếm 52%. Ở các bệnh nhân SJS/TEN do thuốc đông y, có 6/8 bệnh nhân mang allele *HLA-B\*51:02*, chiếm 75%. Ở 15 bệnh nhân mang allele *HLA-B\*58:01*, có 13 bệnh nhân bị SJS/TEN do allopurinol, 2 bệnh nhân bị SJS/TEN không rõ thuốc gây dị ứng.

### 3.2. Định lượng granulysin và 13 cytokin huyết thanh trong hội chứng SJS/TEN

Có 48 bệnh nhân SJS/TEN, 43 bệnh nhân EM và 20 người khỏe mạnh được định lượng granulysin và các cytokin huyết thanh.

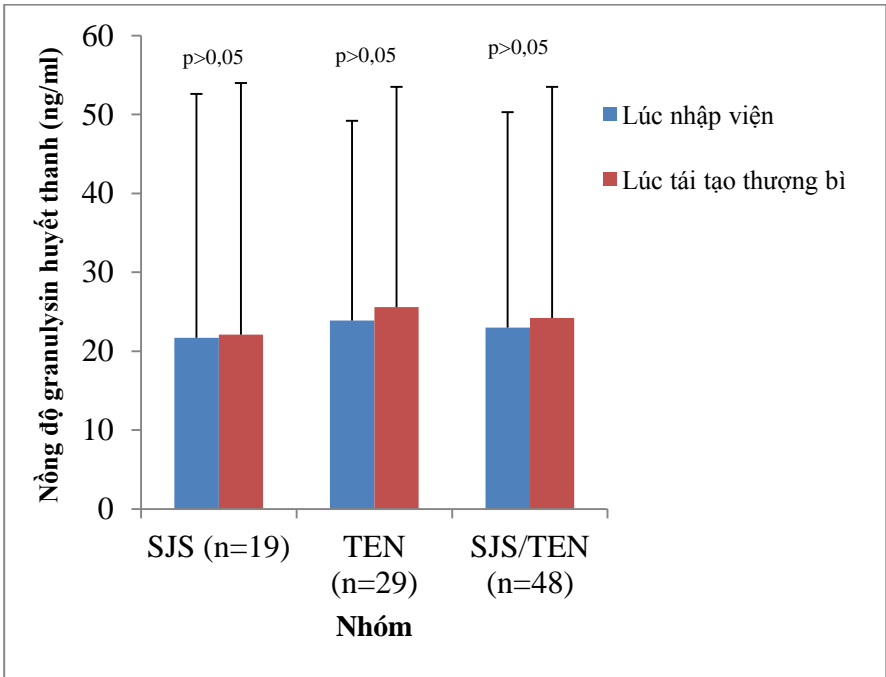
#### 3.2.1. Nồng độ granulysin huyết thanh



**Biểu đồ 3.1. Nồng độ granulysin huyết thanh lúc nhập viện**

*p*<sub>1</sub>: so sánh nhóm SJS/TEN với nhóm EM, *p*<sub>2</sub>: nhóm SJS/TEN với nhóm HCs, *p*<sub>3</sub>: nhóm EM với nhóm HCs

**Nhận xét:** Nồng độ granulysin huyết thanh tại thời điểm nhập viện của nhóm SJS/TEN là  $23,0 \pm 27,3$  ng/ml, cao hơn so với nhóm EM ( $20,0 \pm 21,6$  ng/ml,  $p < 0,05$ ) và nhóm HCs ( $20,8 \pm 9,4$  ng/ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (test Mann-Whitney U). Nồng độ granulysin huyết thanh ở nhóm EM cao hơn nhóm HCs ( $p < 0,05$ ; test Mann-Whitney U).



**Biểu đồ 3.2. Nồng độ granulysin huyết thanh tại hai thời điểm của nhóm SJS/TEN**

**Nhận xét:** Ở nhóm SJS/TEN, nồng độ granulysin huyết thanh tại thời điểm TTTB không có sự khác biệt so với lúc nhập viện.



### 3.2.2. Nồng độ các cytokin huyết thanh

**Bảng 3.4. Nồng độ trung bình các cytokin huyết thanh (pg/ml) của nhóm SJS/TEN so với nhóm EM và HCs**

Cytokin TB±SD	SJS/TEN (n=48)	EM (n=43)	HCs (n=20)	p1; p2
GM-CSF	10,6 ± 19,2	6,3 ± 14,6	10,4 ± 15,6	<0,05; >0,05
IFN-γ	32,1 ± 91,6	6,1 ± 13,4	0,4 ± 0,9	<0,05; <0,01
IL-1β	26,4 ± 81,7	33 ± 179	98,6 ± 130,6	>0,05; <0,001
IL-2	7,6 ± 17	4,8 ± 12	4,2 ± 4,5	>0,05; >0,05
IL-4	3 ± 7,5	1,6 ± 4,1	2,5 ± 3	>0,05; <0,05
IL-5	4,5 ± 9,8	6,9 ± 18,5	8,2 ± 14,5	>0,05; >0,05
IL-6	455,0 ± 1696,9	302,6 ± 1324	675,3 ± 1206	<0,001; >0,05
IL-8	364,6 ± 647,9	239,4 ± 546,8	916,1 ± 577,9	>0,093; <0,01
IL-10	8,4 ± 14,4	9,8 ± 15,4	4,4 ± 4,6	>0,05; >0,05
IL-12	1,9 ± 2,6	1 ± 2,5	2,6 ± 2,7	<0,001; >0,05
IL-13	1,6 ± 0,6	1,5	1,5	>0,05; >0,05
IL-17A	0,6 ± 1,1	0,4 ± 0,8	0,3 ± 0,1	>0,05; >0,05
TNF-α	32,6 ± 125	7,6 ± 26,9	27,7 ± 37,9	>0,05; <0,05

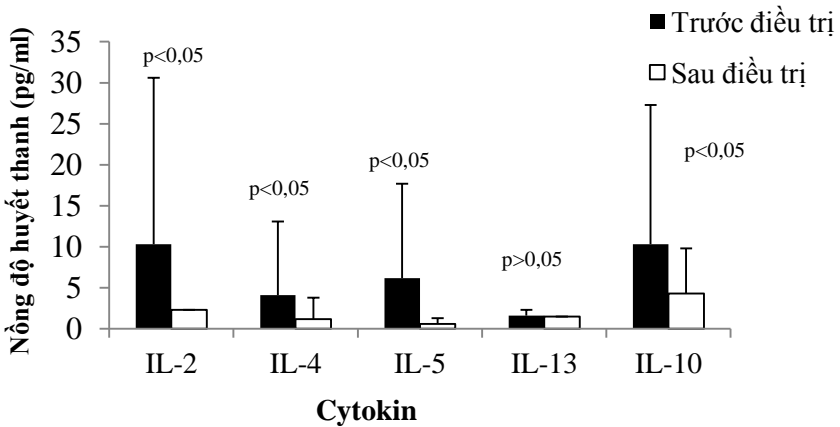
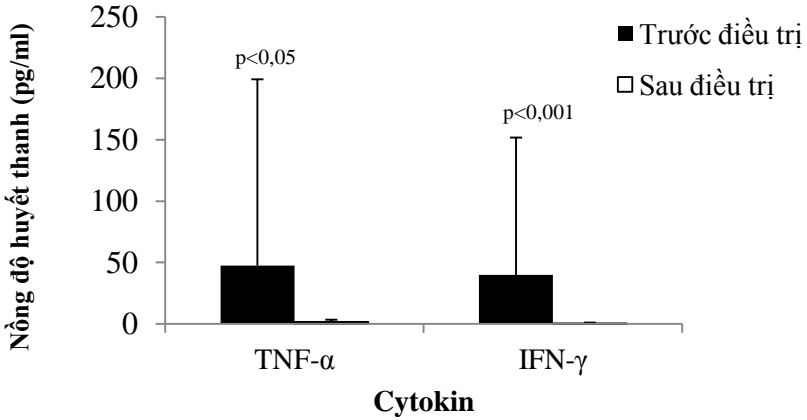
*p1: so sánh nhóm SJS/TEN với nhóm EM; p2: nhóm SJS/TEN với nhóm HCs (test Mann-Whitney U)*

**Nhận xét:** Ở nhóm SJS/TEN, nồng độ GM-CSF, IFN-γ, IL-6 và IL-12 huyết thanh cao hơn so với nhóm EM; nồng độ IFN-γ, IL-4 và TNF-α huyết thanh cao hơn so với nhóm HCs; nồng độ IL-1β và IL-8 huyết thanh ở nhóm HCs cao hơn so với nhóm SJS/TEN. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.5. So sánh nồng độ trung bình các cytokin huyết thanh (pg/ml) lúc nhập viện và lúc TTTB của nhóm SJS/TEN**

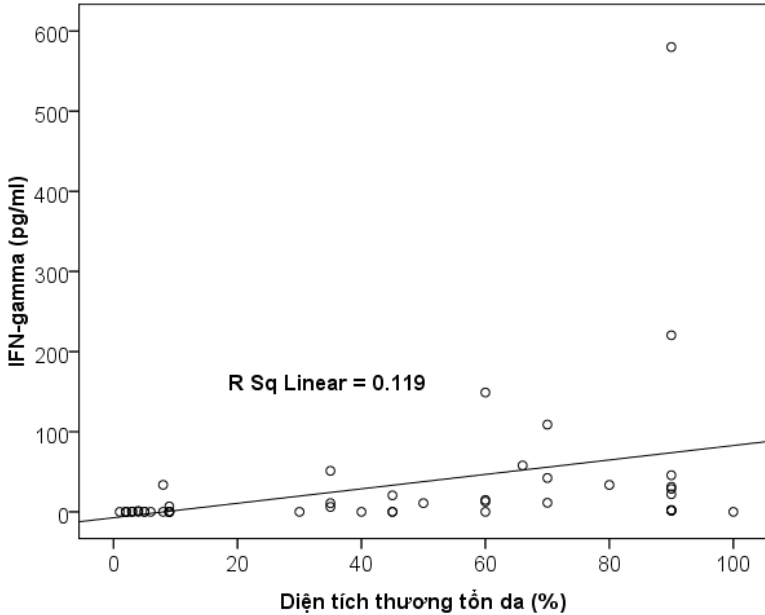
<b>Cytokin TB±SD</b>	<b>Lúc nhập viện (n=48)</b>	<b>Lúc TTTB (n=48)</b>	<b>p (test Wilcoxon)</b>
GM-CSF	10,6 ± 19,2	3,6 ± 3,7	<b>&lt;0,05</b>
IFN-γ	32,1 ± 91,6	0,4 ± 0,9	<b>&lt;0,001</b>
IL-1β	26,4 ± 81,7	1,9 ± 5,6	<b>&lt;0,01</b>
IL-2	7,6 ± 17	3 ± 4,7	>0,05
IL-4	3 ± 7,5	1,1 ± 2,1	>0,05
IL-5	4,5 ± 9,8	1 ± 2,8	<b>&lt;0,05</b>
IL-6	455,0 ± 1696,9	78 ± 341,6	<b>&lt;0,001</b>
IL-8	364,6 ± 647,9	211,7 ± 542,1	>0,05
IL-10	8,4 ± 14,4	4,9 ± 7,4	>0,05
IL-12	1,9 ± 2,6	0,8 ± 0,8	<b>&lt;0,05</b>
IL-13	1,6 ± 0,6	1,5 ± 0	>0,05
IL-17A	0,6 ± 1,1	1,2 ± 7,9	>0,05
TNF-α	32,6 ± 125	2,7 ± 7,9	<b>&lt;0,01</b>

**Nhận xét:** Nồng độ GM-CSF, IFN-γ, IL-1β, IL-5, IL-6, IL-12 và TNF-α huyết thanh lúc TTTB thấp hơn so với lúc nhập viện, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Nồng độ các cytokin khác không thay đổi giữa hai thời điểm.



**Biểu đồ 3.3. Sự thay đổi một số cytokin trước và sau điều trị corticoid toàn thân ở nhóm SJS/TEN (n=32)**

**Nhận xét:** Nồng độ TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-5 và IL-10 huyết thanh sau điều trị giảm xuống rất nhiều so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ). Nồng độ IL-13 không có sự khác nhau giữa hai thời điểm ( $p > 0,05$ ). Sự thay đổi nhiều nhất là với IFN- $\gamma$  ( $p < 0,001$ ).



***Biểu đồ 3.4. Tương quan giữa diện tích da với nồng độ IFN- $\gamma$***

Trong số các cytokin và granulyxin, chỉ có IFN- $\gamma$  có nồng độ huyết thanh tương quan với diện tích thương tổn da (hoại tử, bỏng nước, vết trợt) của SJS/TEN. Mối tương quan này thể hiện ở biểu đồ 3.4, với  $r=0,345$ ;  $p<0,05$ . Tuy nhiên, trong nhóm TEN nói riêng, không có mối tương quan giữa diện tích thương tổn da với nồng độ IFN- $\gamma$  huyết thanh ( $r=0,241$ ;  $p>0,05$ ).

Nồng độ granulyxin và các cytokin huyết thanh được khảo sát không tương quan với điểm SCORTEN 6 tiêu chí.

## Chương 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Xác định một số gen (allele *HLA-B*) liên quan đến hội chứng SJS/TEN ở người Việt Nam

#### 4.1.1. Đặc điểm tuổi, giới, thuốc gây dị ứng ở các bệnh nhân SJS/TEN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuổi trung bình của các bệnh nhân SJS/TEN là 49,8, độ tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là trên 50. Kết quả này cũng tương tự một số nghiên cứu khác. Tuy nhiên, trên những vùng dịch tễ nhất định, tuổi trung bình của các bệnh nhân SJS/TEN có thể trẻ hơn. Ví dụ, nghiên cứu về SJS/TEN ở vùng hạ Sahara có độ tuổi trung bình là 32,3, các bệnh nhân SJS/TEN có tỷ lệ nhiễm HIV cao, thuốc chính gây dị ứng là các kháng sinh chống lao, sulfonamide và thuốc chống virus nevirapin.

Trong số 83 bệnh nhân SJS/TEN, nam chiếm 50,6%, nữ chiếm 49,4%. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy trong SJS/TEN, tỷ lệ nam nữ bằng nhau. Nghiên cứu của Saka có tỷ lệ nam thấp hơn nữ (36,2% so với 63,8%). Nghiên cứu của Zajicek cũng tương tự (nam 40%, nữ 60%). Nguyên nhân có thể do các quần thể nghiên cứu khác nhau về địa điểm, dịch tễ các bệnh nền khiến bệnh nhân sử dụng thuốc gây SJS/TEN. Nghiên cứu của Saka thực hiện tại Togo, châu Phi, nơi có tỷ lệ nhiễm HIV khá cao, với nữ nhiều hơn nam.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi xác định thuốc gây dị ứng dựa trên bảng điểm ALDEN, không thực hiện các xét nghiệm dị ứng như phản ứng chuyển dạng lympho bào, test áp da. Thực tế, xác định thuốc gây dị ứng cho tới nay vẫn là một bài toán khó. Các thử nghiệm *in vitro* có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp vì một số thuốc khi đi vào cơ thể sẽ chuyển hóa qua gan, tạo hoạt chất có tính hapten kích hoạt hệ thống miễn dịch. Nghiên cứu ở châu Âu cho thấy bảng điểm này có độ nhạy cao

hơn các phương pháp thông thường, có tương quan với các phân tích bệnh-chứng. Vì thế, nó là một công cụ tốt trong thực hành lâm sàng khi không thể làm các xét nghiệm dị ứng hoặc dùng thuốc nhắc lại. Các thuốc gây dị ứng hay gặp nhất là allopurinol, carbamazepin, thuốc đông y và kháng sinh. Các thuốc khác có tần suất ít hơn. Đáng chú ý, trong nhóm TEN, tỷ lệ dị ứng do thuốc đông y cao hơn so với nhóm SJS, trong nhóm SJS, tỷ lệ thuốc allopurinol cao hơn nhóm TEN.

#### **4.1.2. Xác định một số gen (allele HLA-B) liên quan đến hội chứng SJS/TEN ở người Việt Nam**

Nghiên cứu của chúng tôi đã xác định được 24 loại haplotype *HLA-B* khác nhau của 60 bệnh nhân SJS/TEN người Việt (dân tộc Kinh), trong đó, allele hay gặp nhất là *HLA-B\*15:02*. Tỷ lệ bệnh nhân SJS/TEN mang allele *HLA-B\*15:02* trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với quần thể người Kinh. Nguyên nhân là do trong nghiên cứu của chúng tôi, có 13/60 bệnh nhân bị SJS/TEN do carbamazepin (chiếm 21,7%), allele *HLA-B\*15:02* có mối liên quan chặt chẽ với SJS/TEN do carbamazepin. Cả 13 bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin đều mang allele *HLA-B\*15:02*. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không có nhóm chứng là những người dung nạp với carbamazepin. Vì thế, chúng tôi sử dụng nhóm chứng của tác giả Nguyễn Văn Đĩnh, đó là 25 bệnh nhân động kinh dung nạp với carbamazepin, trong đó có 6 bệnh nhân mang allele *HLA-B\*15:02* và 19 bệnh nhân không mang allele này. So sánh khả năng bị SJS/TEN do carbamazepin giữa những người có mang allele *HLA-B\*15:02* và những người không mang allele này cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa *HLA-B\*15:02* và SJS/TEN do carbamazepin (OR=4,17; 95% CI là 2,07-8,37; p<0,001). Kết quả này cũng tương tự với các nghiên cứu khác ở châu Á. Việc sàng lọc allele này là cần thiết trước khi chỉ định

carbamazepin cũng như các thuốc chống co giật nhân thơm khác, vì giữa các thuốc này có phản ứng dị ứng chéo.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi góp phần chỉ ra một số mối liên hệ giữa thuốc gây SJS/TEN và các allele *HLA-B*. Đáng chú ý là có một số bệnh nhân chưa rõ thuốc gây dị ứng hoặc nghi ngờ dị ứng do thuốc đồng y nhưng mang các allele *HLA-B* đặc hiệu cho carbamazepin (*HLA-B\*15:02*) hoặc allopurinol (*HLA-B\*58:01*). Nguyên nhân có thể do tính phổ biến của các allele này trong quần thể dân cư nói chung. Mặt khác, các chỉ định điều trị cho những bệnh nhân này là đau khớp, đau do nguyên nhân thần kinh. Ở Việt Nam, tuy chưa có số liệu báo cáo nhưng việc trộn các thuốc tây y một cách có chủ ý vào các thuốc đồng y hoặc thuốc dân gian có thể xảy ra. Các xét nghiệm chẩn đoán thuốc gây dị ứng có độ nhạy và độ đặc hiệu không cao. Việc xác định genotype của *HLA-B* có thể gợi ý những thuốc có nguy cơ cao cho một số bệnh nhân, giúp phòng tránh SJS/TEN nói riêng và SCARs nói chung.

## **4.2. Định lượng granulysin và 13 cytokin huyết thanh trong hội chứng SJS/TEN**

### **4.2.1. Nồng độ granulysin huyết thanh**

Trong nghiên cứu này, nồng độ granulysin huyết thanh ở các bệnh nhân SJS/TEN cao hơn so với các bệnh nhân EM. Hồng ban đa dạng là một bệnh da đặc trưng bởi các hình bia bản điển hình hoặc không điển hình. Nguyên nhân có thể do vi sinh vật (virus herpes, *Mycoplasma pneumoniae*) hoặc do thuốc hoặc có thể cả hai. Các nghiên cứu khác cho thấy, nồng độ granulysin huyết thanh có thể tăng trong các tình trạng nhiễm virus, ví dụ như EM do virus. Điều đó giải thích vì sao trong EM, nồng độ granulysin có thể tăng cao. Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi cho thấy granulysin huyết thanh có thể là một dấu ấn tốt để chẩn đoán phân biệt SJS/TEN và EM. Ngoài ra, trong SJS/TEN,

nồng độ granulysin huyết thanh thường tăng trước khi khởi phát bệnh (xuất hiện thương tổn niêm mạc, bọng nước) 2-4 ngày. Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được lấy mẫu huyết thanh định lượng granulysin sau khởi phát bệnh trung bình là 6 ngày. Thế nhưng, kết quả của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu trước ở Nhật Bản (nồng độ granulysin huyết thanh ở 5 bệnh nhân SJS/TEN 2-4 ngày trước khởi phát là 24,8 ng/ml). Nguyên nhân có thể do sự khác nhau về cỡ mẫu, chủng tộc, môi trường sống của bệnh nhân. Thực tế, nồng độ granulysin huyết thanh có thể bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố như nhiễm trùng, ung thư, tuổi, tình trạng miễn dịch. Điều này giải thích vì sao nồng độ granulysin huyết thanh ở các cá thể khác nhau có mức dao động lớn.

#### **4.2.2. Nồng độ một số cytokin huyết thanh**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ TNF- $\alpha$  huyết thanh ở các bệnh nhân SJS/TEN là 32,6 pg/ml, cao hơn so với nhóm EM (7,6 pg/ml) và HCs (27,7 pg/ml). Sau điều trị, khi đã TTTB, nồng độ TNF- $\alpha$  chỉ còn 2,7 pg/ml, giảm nhiều so với lúc nhập viện, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Nồng độ TNF- $\alpha$  huyết thanh trong nghiên cứu này thấp hơn so với nghiên cứu của Su nhưng cao hơn so với nghiên cứu của Wang. Nghiên cứu về vai trò của TNF- $\alpha$  có thể mở ra hướng điều trị mới, sử dụng các thuốc sinh học kháng TNF- $\alpha$  trong SJS/TEN, giống như trong bệnh vẩy nến và viêm khớp dạng thấp.

Nồng độ IFN- $\gamma$  huyết thanh của các bệnh nhân SJS/TEN trong nghiên cứu này cao hơn so với nhóm EM và HCs. Lúc TTTB, nồng độ IFN- $\gamma$  huyết thanh của các bệnh nhân SJS/TEN chỉ còn 0,4 pg/ml, giảm rất nhiều so với lúc nhập viện ( $p < 0,001$ ). Như vậy, trong SJS/TEN, IFN- $\gamma$  được các tế bào Th1, tế bào NK sản xuất rất nhiều. Nghiên cứu trước cũng cho thấy trong dịch bọng nước của SJS/TEN có nồng độ IFN- $\gamma$  rất cao, do các tế bào đơn nhân trong dịch bọng nước tiết ra. Đây



có thể là một dấu ấn huyết thanh tốt để đánh giá sự tiến triển, mức độ hoại tử thượng bì của SJS/TEN cũng như chẩn đoán phân biệt SJS/TEN với EM trên lâm sàng.

Ngoài ra, IFN- $\gamma$  còn là dấu ấn sinh học đánh giá hiệu quả điều trị trong SJS/TEN. Trong nghiên cứu của Hirahara, các interleukin IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  huyết thanh được đo lường ở 5 bệnh nhân SJS/TEN điều trị bằng methylprednisolon liều pulse. Vào ngày thứ tư sau điều trị, nồng độ trung bình của các cytokin này giảm so với trước điều trị, nhưng sự thay đổi có ý nghĩa chỉ với IFN- $\gamma$ . Vào ngày thứ 19, sự giảm có ý nghĩa với cả IFN- $\gamma$  và TNF- $\alpha$ . Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 32 bệnh nhân SJS/TEN điều trị bằng corticosteroid toàn thân được định lượng 13 cytokin huyết thanh. Sau điều trị, nồng độ các cytokin giảm so với trước điều trị nhưng có ý nghĩa nhất là với IFN- $\gamma$  ( $p < 0,001$ ). Corticosteroid toàn thân có tác dụng làm giảm các cytokin tiền viêm, giúp bệnh nhân SJS/TEN tránh được tử vong. Nồng độ IFN- $\gamma$  huyết thanh ở các bệnh nhân SJS/TEN có sốt cao hơn nhiều so với các bệnh nhân không có sốt (50,2 pg/ml so với 7,7 pg/ml,  $p < 0,01$ ). Đây là cytokin có vai trò quan trọng trong nhiễm trùng, nhiễm khuẩn máu và hội chứng đáp ứng viêm hệ thống, bên cạnh vai trò chống virus, đề kháng vi sinh vật.

Các cytokin của Th2 (IL-4, IL-5 và IL-13) không có sự khác nhau giữa nhóm SJS/TEN và EM, lúc nhập viện và lúc TTTB. Kết quả của chúng tôi khác với nghiên cứu trước đó. Theo Quaglino và cộng sự, các bệnh nhân SJS/TEN có tăng nồng độ IL-13 huyết thanh còn các bệnh nhân EM thì không tăng. Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ các cytokin có nguồn gốc Th1 (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) ở nhóm SJS/TEN tăng cao hơn so với nhóm EM, đặc biệt là lúc nhập viện. Còn

khi đã TTTB thì nồng độ của chúng giảm xuống, tương đương hoặc thấp hơn so với nhóm EM. Nồng độ các cytokin có nguồn gốc Th2 (IL-4, IL-5 và IL-13) ở nhóm SJS/TEN không cao hơn so với nhóm EM và không có sự thay đổi rõ rệt theo tiến triển của SJS/TEN trên lâm sàng. Điều này chứng tỏ, về mặt bài tiết cytokin trong SJS/TEN, Th1 đóng vai trò quan trọng hơn Th2. Nhận định này của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu trước. Vai trò của Th2 bộc lộ rõ hơn trong các bệnh da khác như viêm da cơ địa, mảnh ghép chống lại vật chủ, phong thể u và leishmaniasis lan tỏa.

## **KẾT LUẬN**

### **1. Xác định một số gen (allele *HLA-B*) liên quan đến hội chứng SJS/TEN ở người Việt Nam**

- Trong nhóm SJS/TEN, độ tuổi thường gặp nhất là trên 50, tuổi trung bình là 49,8; các thuốc gây dị ứng phổ biến nhất là thuốc đông y, carbamazepin và allopurinol.

- Allele *HLA-B\*15:02* gặp ở 25/60 bệnh nhân SJS/TEN, trong đó, nguyên nhân chủ yếu là carbamazepin (13/25 bệnh nhân). Allele *HLA-B\*58:01* gặp ở 15/60 bệnh nhân SJS/TEN, nguyên nhân chủ yếu là allopurinol (13/15 bệnh nhân). Ở nhóm SJS/TEN do thuốc đông y, allele *HLA-B\*51:02* có thể đóng vai trò quan trọng. Xác định genotype *HLA-B* có thể gợi ý các thuốc có nguy cơ cao gây SJS/TEN.

### **2. Định lượng granulysin và 13 cytokin huyết thanh trong hội chứng SJS/TEN**

#### **2.1. Nồng độ granulysin huyết thanh**

- Nồng độ granulysin huyết thanh ở nhóm SJS/TEN cao hơn so với nhóm EM và HCs. Đây có thể là một dấu ấn sinh học góp phần chẩn đoán phân biệt SJS/TEN với EM.

- Sau khởi phát của SJS/TEN, nồng độ granulysin huyết thanh không tương quan với mức độ nặng và tiến triển của bệnh.

## 2.2. Nồng độ các cytokin huyết thanh

- Trong SJS/TEN, nồng độ huyết thanh các cytokin của Th1 tăng, trong khi đó, các cytokin của Th2 và Th17 không tăng (so với nhóm EM).

- Nồng độ IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  và IL-4 huyết thanh ở nhóm SJS/TEN cao hơn so với nhóm EM và HCs.

- Nồng độ IL-1, IL-6, IL-8 và IL-12 huyết thanh ở nhóm SJS/TEN thấp hơn so với nhóm HCs nhưng tương đương với nhóm EM.

- Nồng độ GM-CSF, IL-2, IL-5, IL-10, IL-13 và IL-17 huyết thanh ở nhóm SJS/TEN tương đương với nhóm HCs nhưng cao hơn so với nhóm EM.

- Tại thời điểm TTTB, nồng độ GM-CSF, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-5, IL-6 và IL-12 huyết thanh giảm so với lúc nhập viện.

- Nồng độ IFN- $\gamma$  huyết thanh có tương quan với diện tích thương tổn da, thay đổi rõ rệt trước và sau điều trị. Đây là dấu ấn sinh học tốt để theo dõi, đánh giá mức độ nặng và đáp ứng điều trị trong SJS/TEN.

## KIẾN NGHỊ

1. Nên xác định allele *HLA-B* trước khi chỉ định một số thuốc có khả năng cao gây SJS/TEN nói riêng và SCARs nói chung. Ví dụ *HLA-B\*15:02* cho carbamazepin, *HLA-B\*58:01* cho allopurinol.

2. Hướng tới điều trị đích, theo cơ chế phân tử cho các bệnh nhân SJS/TEN dựa trên sự thay đổi có ý nghĩa nồng độ huyết thanh của một số cytokin (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ). Đồng thời phát triển các kỹ thuật xét nghiệm chẩn đoán thuốc gây dị ứng trên cơ sở các cytokin đặc hiệu, ví dụ xét nghiệm ELISpot IFN- $\gamma$ .