



# NỒNG ĐỘ HUYẾT THANH INTERLEUKIN-10, -12 VÀ -17A TRONG HỘI CHỨNG STEVENS-JOHNSON, HOẠI TỬ THƯƠNG BÌ NHIỄM ĐỘC VÀ HỒNG BAN ĐA DẠNG

Trần Thị Huyền<sup>1,2\*</sup>, Phạm Thị Lan<sup>1,2</sup>, Nguyễn Thị Hà Vinh<sup>1,2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát nồng độ huyết thanh các interleukin (IL)-10, -12, -17A và mối liên quan với tiến triển của hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) trên lâm sàng, cũng như so sánh với hồng ban đa dạng (EM).

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Có 48 bệnh nhân SJS/TEN; 43 bệnh nhân hồng ban đa dạng (EM) và 20 người khỏe mạnh (HCs) tham gia nghiên cứu. Các bệnh nhân được khám lâm sàng, hỏi bệnh sử, tiền sử và lưu các mẫu huyết thanh. Sử dụng kỹ thuật hấp phụ miễn dịch vi hạt đánh dấu huỳnh quang (fluorescence covalent microbead immunosorbent assay) phát hiện đồng thời nhiều cytokin: IL-10, IL-12 và IL-17A.

**Kết quả:** Nồng độ IL-10 huyết thanh ở nhóm SJS/TEN lúc nhập viện là 8,4 pg/mL, không khác biệt so với nhóm EM và nhóm HCs, giữa nhóm SJS và TEN là như nhau. Lúc tái tạo thượng bì (TTTB), nồng độ IL-10 giảm xuống còn 4,9 pg/mL ( $p > 0,05$ ). Nồng độ IL-12 ở nhóm SJS/TEN cao hơn so với nhóm EM ( $p < 0,001$ ) nhưng tương đương nhóm HCs. Tại thời điểm TTTB, nồng độ IL-12 giảm nhiều so với lúc nhập viện ( $p < 0,01$ ). Nồng độ IL-17A lúc nhập viện của nhóm SJS/TEN là 0,6 pg/mL, không khác biệt so với nhóm EM (0,4 pg/mL), với  $p > 0,05$ ; và tương đương với nhóm HCs. Lúc TTTB, nồng độ IL-17A tăng lên, cao hơn lúc nhập viện ( $p > 0,05$ ).

**Kết luận:** Ở nhóm SJS/TEN, nồng độ huyết thanh IL-12 cao hơn so với nhóm EM, tại thời điểm nhập viện, nồng độ này cao hơn so với lúc TTTB. Nồng độ huyết thanh IL-10 và IL-17A 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.

**Từ khóa:** Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, cytokin, interleukin-10, interleukin-12, interleukin-17A.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (toxic epidermal necrolysis, TEN) là

những phản ứng nặng, thường do thuốc, có biểu hiện ở da (severe cutaneous adverse drug reactions), tuy ít gặp nhưng nguy hiểm, đe dọa tính mạng người bệnh.<sup>1</sup> Tần suất của bệnh trong dân số chỉ khoảng 2/1.000.000 người nhưng tỷ lệ tử vong rất cao, có thể tới 30%.<sup>2-5</sup> Các thuốc hay gây SJS/TEN là allopurinol, carbamazepin, cotrimoxazol, abacavir.<sup>6,7</sup> Khi thuốc có mặt trong cơ thể, triệu chứng xuất hiện đầu tiên là ban đỏ, ngứa, khu trú, sau đó lan rộng hơn, trợt da, hoại

1: Trường Đại học Y Hà Nội

2: Bệnh viện Da liễu Trung ương

\*Tác giả liên hệ: drhuyentran@gmail.com

Thời gian nhận bài: 15/02/2023

Ngày được chấp nhận: 25/3/2023

DOI: <https://doi.org/10.56320/tcdlhnv.39.60>

tử thượng bì, hình thành bọt nước. Thương tổn niêm mạc (miệng, mắt, mũi, sinh dục, hậu môn) hay gặp. Ở niêm mạc mắt có thể để lại các di chứng như sẹo, dính kết mạc, loét giác mạc.<sup>8</sup>

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.<sup>9,10,11</sup> Sự trình diện thuốc giới hạn bởi phức hợp hòa hợp mô chủ yếu (major histocompatibility) hay kháng nguyên bạch cầu người (human leukocyte antigen) 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.<sup>7,9,12</sup> 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.<sup>13,14</sup> Các yếu tố như Fas phối tử (ligand) (FasL) hòa tan<sup>1</sup>, perforin và granzym B16 đều được nhấn mạnh trong cơ chế CTCT của các tế bào keratin.<sup>5</sup>

Trong SJS/TEN, có vai trò quan trọng của các tế bào trình diện kháng nguyên (antigen presenting cell-APC), tế bào T hỗ trợ (T help-Th) 1, Th2, Th17. Các nghiên cứu trước cho thấy, ở bệnh nhân bị SJS/TEN, có sự tăng nồng độ huyết thanh các interleukin (IL) của tế bào Th1 như TNF- $\alpha$  hay IFN- $\gamma$ .<sup>18</sup> Interleukin-10 là một cytokin kháng viêm, được sản xuất bởi Th2, ức chế sự sản xuất cytokin sau khi các tế bào T được hoạt hóa bởi kháng nguyên và các APC.<sup>19</sup> IL-12 là sản phẩm của các APC như tế bào tua, tế bào đơn nhân, đại thực bào và các tế bào B nhất định trong đáp ứng với các phức hợp vi khuẩn, yếu tố kích thích dòng tế bào hạt, đại

thực bào (GM-CSF) và IFN- $\gamma$ . Ngoài ra, các tế bào keratin hoạt hóa là nguồn bổ sung của IL-12 ở da.<sup>20</sup> Interleukin-17, còn gọi là IL-17A là thành viên đầu tiên của gia đình IL-17, các cytokin khác được ký hiệu từ IL-17B tới F, do tế bào Th17 hoạt hóa sản xuất. IL-17A và IL-17F có tác dụng tiền viêm giống nhau, gắn với cùng thụ thể IL-17RA và IL-17RC, hóa ứng động bạch cầu trung tính, sinh ra các peptid kháng khuẩn, chống lại các vi khuẩn và nấm ngoại bào. Sự phát hiện vai trò của Th17 đã làm thay đổi quan điểm chính thống về luận thuyết Th1/Th2 trong miễn dịch và dường như Th17 khác với các dưới nhóm khác của Th.<sup>19</sup>

Trên lâm sàng, ở giai đoạn sớm, biểu hiện của SJS/TEN có thể giống với hồng ban đa dạng (erythema multiforme, EM) với các dát đỏ, hình bia bắn không điển hình.<sup>1</sup> Chưa có xét nghiệm sinh hóa nào có giá trị cao trong chẩn đoán phân biệt SJS/TEN với EM. Nghiên cứu này nhằm khảo sát nồng độ huyết thanh các IL-10, -12, -17A và mối liên quan với tiến triển của SJS/TEN trên lâm sàng cũng như so sánh với EM.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Có 48 bệnh nhân SJS/TEN, 43 bệnh nhân EM và 20 người khỏe mạnh (HCs) tham gia nghiên cứu.

#### 2.1.1. Nhóm bệnh nhân SJS/TEN

##### *Tiêu chuẩn chẩn đoán*

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:<sup>1</sup>



1) SJS với thương tổn bóc tách thượng bì (bọng nước, trợt da) dưới 10% diện tích cơ thể, các dát đỏ, ngứa, hình bia bắn không điển hình bằng phẳng với da lành.

2) Overlap SJS/TEN khi diện tích bóc tách thượng bì từ 10 - 30% với các dát đỏ, ngứa, hình bia bắn không điển hình bằng phẳng với da lành.

3) TEN với các điểm khi thương tổn bóc tách thượng bì chiếm trên 30% diện tích cơ thể, có các dát đỏ, ngứa lan rộng, dát vòng dạng hình bia bắn không điển hình.

4) TEN với các mảng bóc tách thượng bì trên 30% diện tích cơ thể, không có các dát nhỏ riêng rẽ, không có hình bia bắn.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi gộp nhóm 3) và nhóm 4) để chẩn đoán chung là TEN. Không có bệnh nhân overlap SJS/TEN.

*Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân vào nghiên cứu*

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định SJS/TEN.
- 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 bị bệnh suy giảm miễn dịch.
- Chưa điều trị hoặc đã điều trị các thuốc miễn dịch trước khi vào viện (ví dụ: corticosteroid toàn thân, ciclosporin A).

- 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 (TTTTB).

*Tiêu chuẩn loại trừ*

- Bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết (có procalcitonin máu > 2 ng/mL và/hoặc cấy máu dương tính).<sup>3</sup>

- Mắc bệnh suy giảm miễn dịch.
- Bệnh nhân vào viện trong tình trạng da đã TTTTB.

**2.1.2. Nhóm bệnh nhân EM**

*Tiêu chuẩn chẩn đoán EM*

- Có thương tổn da là các hình bia bắn điển hình (gồm ba vòng, giữa là mụn nước, tiếp theo là vòng hồng nhạt, ngoài cùng là vòng đỏ hơn, gồ cao so với nền da lành) và/hoặc không điển hình (chỉ có hai vòng nổi cao so với nền da lành).

- Có hoặc không có thương tổn niêm mạc kèm theo.
- Nguyên nhân do thuốc hoặc chưa rõ nguyên nhân.

Chẩn đoán EM dựa trên lâm sàng, do ít nhất hai bác sĩ chuyên khoa da liễu thăm khám, nhận định chẩn đoán độc lập.

*Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân EM vào nghiên cứu*

- Tuổi từ 18 trở lên.
- Thương tổn da là các hình bia bắn điển hình và/hoặc không điển hình phân bố lan tỏa, không có bóc tách thượng bì.

*Tiêu chuẩn loại trừ*

Bệnh nhân EM có thương tổn hình bia bắn điển hình khu trú ở các đầu cực (mặt, bàn tay, bàn chân, đầu gối, khuỷu tay) vì những trường hợp này thường có nguyên nhân liên quan tới virus herpes hoặc các tác nhân vi sinh vật khác.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi có 43 bệnh nhân EM đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn trên.

**2.1.3. Nhóm chứng khỏe mạnh**

Chúng tôi lấy 20 người khỏe mạnh (healthy controls-HCs) làm nhóm chứng. Những người này

không có tiền sử dị ứng thuốc, không bị các bệnh nhiễm khuẩn, dị ứng (viêm mũi xoang, mày đay, viêm kết mạc mùa xuân, hen phế quản) hay các bệnh nội, ngoại khoa khác.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Đây là nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu.

### 2.2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu

Các đối tượng được chọn vào mẫu nghiên cứu theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện theo trình tự thời gian, được thăm khám lâm sàng thường xuyên từ lúc nhập viện tới lúc ra viện, làm các xét nghiệm cơ bản, ghi chép lại trong bệnh án nghiên cứu.

Lưu huyết thanh, định lượng các cytokin huyết thanh.

- Thực hiện sau khi có sự đồng thuận của người bệnh hoặc của người đại diện hợp pháp, ký vào bản chấp thuận.

- Mỗi bệnh nhân SJS/TEN được lấy máu tại ít nhất hai thời điểm: 1) Lúc nhập viện (04 mL máu để tách huyết thanh, lấy vào ống không có chất chống đông); 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.

- Tách huyết thanh: Các mẫu máu được đặt ở nhiệt độ phòng 10 - 20 phút, sau đó ly tâm 20 phút với tốc độ 2000 - 3000 vòng/phút, tách chiết huyết thanh và bảo quản ở nhiệt độ -80°C trước khi định lượng granulylin, các cytokin huyết thanh.

Sử dụng kỹ thuật hấp phụ miễn dịch vi hạt đánh dấu huỳnh quang (fluorescence covalent microbead immunosorbent assay) phát hiện đồng thời nhiều cytokin: IL-10, IL-12 và IL-17A.

### 2.2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 01/2018 tới tháng 12/2019 tại Bệnh viện Da liễu Trung ương và Bệnh viện Bạch Mai (là nơi các bệnh nhân SJS/TEN và EM điều trị nội trú); Bộ môn Miễn dịch, Học viện Quân y (là nơi thực hiện xét nghiệm định lượng IL-10, IL-12 và IL-17A huyết thanh).

### 2.2.4. Xử lý số liệu

Xử lý số liệu theo phần mềm SPSS 16.0. Các biến số được thể hiện dưới dạng trung bình, độ lệch, trung vị, giá trị nhỏ nhất, giá trị lớn nhất, tỷ lệ phần trăm, tần số. Dùng test Shapiro-Wilk (cho cỡ mẫu dưới 50) để khảo sát sự phân bố chuẩn của một biến định lượng. Các test thống kê được sử dụng để so sánh hai trung bình: t-test cho các biến có phân bố chuẩn, các test phi tham số (Wilcoxon và Mann-Whitney U) cho các biến không có phân bố chuẩn. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## 2.3. 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 04 NCS17/HĐĐĐ-ĐHYHN, ngày 08 tháng 02 năm 2018.

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu

Trong nhóm SJS/TEN, tuổi trung bình là 49,3; nam giới chiếm 47,9%; nữ giới chiếm 52,1%.



Nguyên nhân SJS/TEN do thuốc đông y chiếm 29,1%; do allopurinol chiếm 12,5%; do kháng sinh chiếm 6,2%; chưa rõ nguyên nhân chiếm 29,2%. Có 81,2% các bệnh nhân có thương tổn niêm mạc.

Trong nhóm EM, tuổi trung bình là 41,4 (dao động từ 19 - 76 tuổi), nam chiếm 30,2%, nữ chiếm 69,8%; nguyên nhân do thuốc chiếm 41,9%, chưa

rõ nguyên nhân 58,1%. Các bệnh nhân EM có hình bia bản không điển hình (69,7%), điển hình (16,3%) và cả hai loại (14%); tỷ lệ có thương tổn niêm mạc là 20,9%, có sốt là 23,3%.

Nhóm HCs có tuổi trung bình là 28,4 (25 - 37 tuổi), nam chiếm 50%, nữ chiếm 50% (Bảng 1).

**Bảng 1: Đặc điểm của các đối tượng tham gia nghiên cứu**

Đặc điểm	EM (n = 43)	HCs (n = 20)	SJS/TEN (n = 48)
<b>Tuổi</b> (năm) Trung bình ± SD Khoảng	41,4 ± 17,3 19 - 76	28,4 ± 3,5 25 - 37	49,3 ± 15,0 19 - 77
<b>Giới</b> , n (%) Nam Nữ	13 (30,2) 30 (69,8)	10 (50) 10 (50)	23 (47,9) 25 (52,1)
<b>Nguyên nhân</b> , n (%)		NA	
<b>- Thuốc</b>	18 (41,9)		
Thuốc đông y	8 (44,4)		14 (29,1)
Kháng sinh	5 (27,8)		3 (6,2)
Allopurinol	3 (16,6)		6 (12,5)
Thực phẩm chức năng	2 (11,2)		0 (0)
<b>- Không rõ</b>	25 (58,1)		14 (29,2)
<b>Thương tổn da</b> , n (%)		NA	NA
Hình bia bản điển hình	7 (16,3)		
Hình bia bản không điển hình	30 (69,7)		
Cả hai loại hình bia bản	6 (14)		
<b>Thương tổn niêm mạc</b> , n (%)	9 (20,9)	NA	39 (81,2)
<b>Sốt</b> , n (%)	10 (23,3)	NA	27 (56,2)

NA (non applicable): Không áp dụng.

### 3.2. Nồng độ huyết thanh IL-10, IL-12 và IL-17A

**Bảng 2: Nồng độ huyết thanh IL-10, IL-12 và IL-17A tại thời điểm nhập viện (pg/mL) của ba nhóm**

Cytokin - Trung bình ± SD - Trung vị - Khoảng	SJS/TEN (n = 48)	EM (n = 43)	HCs (n = 20)	p (test Mann-Whitney U)
IL-10	8,4 ± 14,4 4,6 0,5 - 84,4	9,8 ± 15,4 3,2 0,5 - 67	4,4 ± 4,6 3 0,5 - 14,9	p1 > 0,05 p2 > 0,05 p3 > 0,05
IL-12	1,9 ± 2,6 0,7 0,1 - 11,5	1 ± 2,5 0,1 0,1 - 10,9	2,6 ± 2,7 1,8 0,1 - 8,8	p1 < 0,001 p2 > 0,05 p3 > 0,05
IL-17A	0,6 ± 1,1 0,2 0,2-5,6	0,4 ± 0,8 0,2 0,2 - 5,1	0,3 ± 0,1 0,2 0,2 - 0,7	p1 > 0,05 p2 > 0,05 p3 > 0,05

p1: so sánh nhóm SJS/TEN với nhóm EM; p2: nhóm SJS/TEN với nhóm HCs; p3: nhóm EM với nhóm HCs; SD: standard deviation.

Nồng độ huyết thanh IL-12 của nhóm SJS/TEN cao hơn so với nhóm EM, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Nồng độ huyết thanh IL-10 và IL-17A của ba nhóm SJS/TEN, EM và HCs không có sự khác nhau.

**Bảng 3: Nồng độ huyết thanh IL-10, IL-12 và IL-17A (pg/mL) của nhóm SJS và TEN**

Cytokin - Trung bình ± SD - Trung vị - Khoảng	SJS (n = 19)	TEN (n = 29)	p (test Mann-Whitney U)
IL-10	10,5 ± 19,2 4,6 0,5 - 84,4	7 ± 10,2 4,6 0,5 - 49,1	> 0,05
IL-12	2,1 ± 2,6 0,7 0,1 - 8,9	1,8 ± 2,7 0,7 0,1 - 11,5	> 0,05



Cytokin - Trung bình ± SD - Trung vị - Khoảng	SJS (n = 19)	TEN (n = 29)	p (test Mann-Whitney U)
IL-17A	0,8 ± 1,3 0,2 0,2 - 4,7	0,5 ± 1 0,2 0,2 - 5,7	> 0,05

Nồng độ huyết thanh IL-10, IL-12 và IL-17A không có sự khác nhau giữa nhóm SJS và TEN.

**Bảng 4: Nồng độ huyết thanh IL-10, IL-12 và IL-17A (pg/mL) của nhóm SJS/TEN theo thời gian từ khi khởi phát tới khi nhập viện**

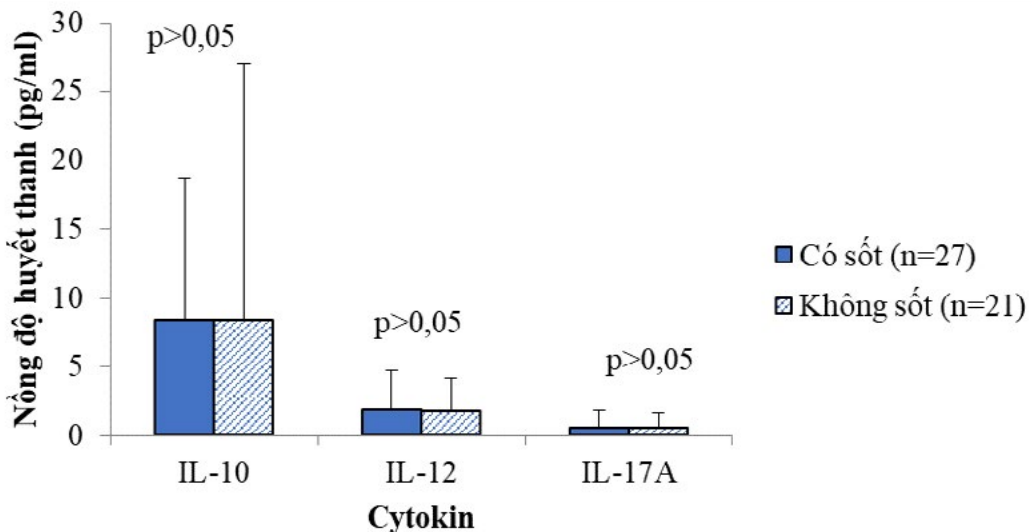
Cytokin - Trung bình ± SD - Trung vị - Khoảng	Thời gian		p (test Mann-Whitney U)
	< 6 ngày (n = 25)	≥ 6 ngày (n = 23)	
IL-10	10,8 ± 18,7 4,4 0,5 - 84,4	5,7 ± 6,7 4,4 0,5 - 30,8	> 0,05
IL-12	2 ± 3 0,6 0,1 - 11,5	1,7 ± 2,2 0,6 0,1 - 8,5	> 0,05
IL-17A	0,8 ± 1,5 0,2 0,2 - 5,7	0,4 ± 0,5 0,2 0,2 - 2,3	> 0,05

Nồng độ huyết thanh IL-10 của nhóm SJS/TEN có thời gian từ khi khởi phát tới khi nhập viện dưới 6 ngày cao hơn so với nhóm SJS/TEN có thời gian từ 6 ngày trở lên, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05. Kết quả tương tự với nồng độ huyết thanh IL-12 và IL-17A. Nồng độ huyết thanh các interleukin được đo tại thời điểm nhập viện.

**Bảng 5: So sánh nồng độ các cytokin (pg/mL) của nhóm SJS/TEN theo sử dụng corticosteroid toàn thân trước khi nhập viện**

Cytokin - Trung bình ± SD - Trung vị - Khoảng	Sử dụng corticosteroid toàn thân trước khi nhập viện		p (test Mann-Whitney U)
	Có (n = 20)	Không (n = 20)	
IL-10	8,2 ± 18,4 4,2 0,5 - 84,4	7,1 ± 8,4 5,2 0,5 - 30,8	> 0,05
IL-12	1,8 ± 2,7 0,5 0,1 - 8,9	1,9 ± 2,6 0,7 0,1 - 11,5	> 0,05
IL-17A	0,6 ± 1,3 0,2 0,2 - 4,7	0,7 ± 1,3 0,2 0,2 - 5,7	> 0,05

Nồng độ huyết thanh các cytokin không có sự khác nhau giữa nhóm đã sử dụng corticoid toàn thân trước khi nhập viện và nhóm chưa sử dụng.



**Biểu đồ 1: Nồng độ huyết thanh IL-10, IL-12 và IL-17A ở nhóm SJS/TEN có sốt và không sốt**

Nồng độ IL-10, IL-12 và IL-17A huyết thanh ở các bệnh nhân SJS/TEN không có sự khác nhau giữa nhóm có sốt và không sốt (p > 0,05).





**Bảng 6: So sánh nồng độ huyết thanh IL-10, IL-12 và IL-17A (pg/mL) lúc nhập viện và lúc TTTB ở nhóm SJS/TEN**

<b>Cytokin</b> - Trung bình ± SD - Trung vị - Khoảng	<b>Lúc nhập viện</b> (n = 48))	<b>Lúc TTTB</b> (n = 48)	<b>p</b> (test Wilcoxon)
IL-10	8,4 ± 14,4 4,6 0,5 - 84,4	4,9 ± 7,4 1,2 0,5 - 28,3	> 0,05
IL-12	1,9 ± 2,6 0,7 0,1 - 11,5	0,8 ± 0,8 0,6 0,1 - 4,5	< 0,01
IL-17A	0,6 ± 1,1 0,2 0,2 - 5,6	1,2 ± 7,9 0,2 1,2 - 45,1	> 0,05

Ở nhóm SJS/TEN, nồng độ IL-12 huyết thanh lúc nhập viện cao hơn so với lúc TTTB ( $p < 0,01$ ); nồng độ IL-17A huyết thanh lúc TTTB cao hơn so với lúc nhập viện (nhưng  $p > 0,05$ ); nồng độ IL-10 lúc nhập viện cao hơn so với lúc TTTB nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

#### 4. BÀN LUẬN

Interleukin-10 là một cytokin kháng viêm có vai trò quan trọng trong nhiễm khuẩn huyết, tăng cường hoạt động của nó thông qua các thụ thể bề mặt của đại thực bào, tế bào tua, bạch cầu trung tính, tế bào B, tế bào T và tế bào diệt tự nhiên.<sup>20</sup> Hiệu ứng của IL-10 trên các APC (tế bào đơn nhân, đại thực bào, tế bào tua) bao gồm ức chế sự bộc lộ của phức hợp hòa hợp mô chủ yếu lớp II và các phân tử đồng kích thích, giảm sự sản xuất các cytokin kích thích tế bào T (ví dụ IL-1, IL-6 và IL-12). Nguồn chính sản xuất IL-10 trong da là các tế bào keratin thượng bì. Kích thích từ tia cực tím có thể làm tăng sản xuất IL-10. Sự vắng mặt IL-10 làm tăng phản ứng quá mẫn, dị ứng và kích ứng.<sup>19</sup>

Nồng độ IL-10 huyết thanh ở nhóm SJS/TEN lúc nhập viện là 8,4 pg/mL, không khác biệt so với nhóm EM và nhóm HCs, giữa nhóm SJS và TEN là như nhau. Lúc TTTB, nồng độ IL-10 giảm xuống còn 4,9 pg/mL, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Trong nghiên cứu của Hirahana, nồng độ IL-10 huyết thanh ở các bệnh nhân SJS/TEN vào ngày thứ 4 sau điều trị liều pulse methylprednisolon giảm so với trước điều trị, nhưng vào ngày thứ 19 lại cao hơn so với trước điều trị (các nồng độ dao động từ 20 - 75 pg/mL).<sup>21</sup> Nguyên nhân có thể do vào thời gian này, các tế bào keratin tái tạo, tăng cường sản xuất IL-10. Nghiên cứu của Akkurt cho thấy nồng độ IL-10 huyết thanh của nhóm EM thấp hơn so với nhóm HCs.<sup>22</sup> Như vậy, sự thay đổi nồng độ

IL-10 ít có ý nghĩa trong chẩn đoán phân biệt SJS/TEN với EM. Nhưng khi nồng độ huyết thanh IL-10 tăng chứng tỏ các tế bào keratin đã được tái tạo, khỏe mạnh trở lại, góp phần đánh giá sự hồi phục của SJS/TEN trên lâm sàng.

Họ IL-12 bao gồm IL-12, IL-23, IL-27 và IL-35. Interleukin-12 khác với các cytokin khác ở chỗ dạng hoạt hóa của nó có hai protein khác nhau, p35 và p40. Các tế bào keratin người sản xuất tiểu đơn vị p35, sự bộc lộ tiểu đơn vị p40 có thể do kích thích của các yếu tố như dị nguyên tiếp xúc, ester phorbol và tia cực tím.<sup>19</sup> Interleukin-12 điều hòa đáp ứng miễn dịch tự nhiên, thúc đẩy đáp ứng miễn dịch thu được, tăng cường thực bào của các bạch cầu đơn nhân. Do đó, IL-2 kết nối các đáp ứng miễn dịch trong giai đoạn sớm (không đặc hiệu) và giai đoạn sau (đặc hiệu). Khi được giải phóng, IL-12 kích thích các tế bào T và tế bào diệt tự nhiên sản xuất IFN- $\gamma$ . Thêm vào đó, IL-12 kích thích các tế bào TCD4+ biệt hóa thành Th1, bảo vệ dòng tế bào này không bị CTCT do các kháng nguyên.<sup>20,23</sup>

Nồng độ IL-12 ở nhóm SJS/TEN cao hơn so với nhóm EM ( $p < 0,001$ ) nhưng tương đương nhóm HCs, không có sự khác nhau giữa nhóm SJS và TEN, không bị ảnh hưởng bởi thời gian từ khi khởi phát tới khi nhập viện. Nhưng tại thời điểm TTTB, nồng độ IL-12 giảm nhiều so với lúc nhập viện, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Sự thay đổi nồng độ IL-12 phù hợp với đáp ứng miễn dịch trong SJS/TEN, trong đó Th1 chiếm ưu thế. IL-12 có vai trò kích thích và duy trì đáp ứng Th1, kích thích tế bào diệt tự nhiên tăng sinh, biệt hóa, gây độc, sản xuất các cytokin như IFN- $\gamma$ .<sup>19</sup> Quagliano và cộng sự nghiên cứu trên 24 bệnh nhân EM và 7 bệnh nhân SJS/TEN chưa điều trị, định lượng IL-12, sFasL, chemokin điều hòa hoạt động tuyến ức (thymus-and activation-regulated chemokine, TARC), chemokin có nguồn gốc đại

thực bào (macrophage-derived chemokine, MDC) bằng phương pháp ELISA. Kết quả cho thấy, ở nhóm EM và SJS/TEN có nồng độ TARC, IL-12 và sFasL cao hơn so với nhóm HCs.<sup>24</sup>

Tế bào Th17 và các cytokin của nó (IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22) là yếu tố điều hòa quan trọng trong đáp ứng miễn dịch tự nhiên và miễn dịch thu được, trong các bệnh qua trung gian Th1 và/hoặc Th2. Interleukin-17 cũng đóng vai trò quan trọng trong việc khởi động và duy trì các phản ứng tự miễn và sản xuất các cytokin tiền viêm. Sự có mặt của các tế bào bài tiết IL-17 hoặc các cytokin huyết thanh liên quan đến Th17 đã được chứng minh trong nhiều bệnh tự miễn, bệnh viêm như vẩy nến, viêm khớp vẩy nến, bệnh Behcet, pemphigoid bọng nước, pemphigus thông thường, xơ cứng bì hệ thống và bạch biến. Ngoài vai trò sản xuất các cytokin tiền viêm, Th17 còn có chức năng bảo vệ cơ thể trước vi khuẩn, nấm do nó có khả năng huy động bạch cầu trung tính và là thành phần của hệ miễn dịch trên các lớp biểu mô bề mặt.<sup>19</sup> Vai trò của Th17 trong SJS/TEN giống như yếu tố gia tốc, tăng bộc lộ các phân tử kết dính liên bào trên bề mặt các tế bào keratin, tăng gắn các tế bào T với các tế bào keratin, gây độc quanh tế bào T, dẫn tới các tế bào keratin bị CTCT.<sup>25</sup> Hashizume và cộng sự cho thấy Th17 và T điều hòa (Treg) chiếm ưu thế ở thương tổn da trong SJS/TEN và tăng nhạy cảm do thuốc. Trục Th17/Treg đóng vai trò quan trọng trong thương tổn da của dị ứng thuốc.<sup>25</sup>

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm SJS/TEN, nồng độ IL-17A lúc nhập viện là 0,6 pg/mL, không khác biệt so với nhóm EM (0,4 pg/mL), với  $p > 0,05$ ; và tương đương với nhóm HCs. Lúc TTTB, nồng độ IL-17A tăng lên, cao hơn lúc nhập viện ( $p > 0,05$ ). Nói cách khác, sự thay đổi nồng độ IL-17A ở nhóm SJS/TEN trong nghiên cứu này không có ý nghĩa chẩn đoán phân biệt SJS/TEN với EM



và theo dõi tiến triển của SJS/TEN. Kết quả của chúng tôi khác với một vài nghiên cứu trước.<sup>22,26</sup> Theo Morsy, nồng độ IL-17 huyết thanh ở nhóm SJS/TEN (68,19 pg/mL) cao hơn nhóm EM (35,1 pg/mL) với  $p = 0,001$  và có tương quan với mức độ nặng của SJS/TEN. Các bệnh nhân SJS/TEN này chưa được điều trị bằng corticosteroid trước khi lấy mẫu huyết thanh làm xét nghiệm IL-17.<sup>26</sup> Theo Teraki, trong SJS/TEN, nồng độ IL-17 huyết thanh tăng, có mối tương quan giữa số lượng TCD4+ sản xuất IL-17 trong dịch bong nước và tỷ lệ diện tích da bị hoại tử, bóc tách thượng bì.<sup>27</sup>

Nguyên nhân nồng độ IL-17A huyết thanh thấp trong nghiên cứu của chúng tôi có thể là do trong SJS/TEN, sự hoạt động của Treg tăng lên, còn Th17 giảm xuống. Các tế bào Th17 có thể thay đổi phenotype và trở thành các tế bào Treg. Do đó, có những trường hợp SJS/TEN với Th17 giảm trong khi Treg tăng.<sup>28</sup> Ngoài ra, sự xâm nhập viêm ở da của Th17 thường xảy ra muộn, sau khởi phát dị ứng thuốc 12 - 21 ngày. Đầu tiên chúng xuất hiện ở máu ngoại vi, sau đó di chuyển tới da, đạt đỉnh cao vào ngày thứ 21 rồi giảm dần.<sup>29</sup> Điều này góp phần giải thích sự tăng nồng độ IL-17A lúc TTTB so với lúc nhập viện, dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu này có một số hạn chế như không xét nghiệm các cytokin khác do Th17 sản xuất (IL-21 và IL-22), các mẫu huyết thanh được thu thập thuận tiện, không loại trừ những bệnh nhân đã điều trị corticosteroid trước đó, không khảo sát mật độ Th17 trong da bệnh nhân SJS/TEN bằng hóa mô miễn dịch.

Theo Akkurt và cộng sự, nồng độ IL-17A huyết thanh của nhóm EM (thể nặng và thể nhẹ) là 49,9 pg/mL, của nhóm HCs là 42,7 pg/mL. Khi nhuộm hóa mô miễn dịch, các tế bào trung bì bắt màu của IL-17 được quan sát thấy ở tất cả các mẫu. EM là bệnh có sự xâm nhập viêm cấp tính của các bạch cầu đơn nhân, tế bào lympho. Số

lượng TCD8+ xâm nhập ưu thế ở thượng bì, trong khi số lượng TCD4+ ưu thế ở trung bì. Ngoài ra còn có tăng số lượng tế bào Langerhan. Sự vận hành của các tế bào T tự hoạt hóa hướng thượng bì đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của EM. Yếu tố kích thích trong quá trình này là các mảnh vỡ DNA của virus herpes (HSV-DNA) ở da. Protein và DNA của virus được các đại thực bào ở vị trí thương tổn HSV tiêu hóa, tạo ra các mảnh vỡ, trình diện kháng nguyên cho các tế bào T trí nhớ.<sup>22</sup>

## 5. KẾT LUẬN

Ở nhóm SJS/TEN, nồng độ huyết thanh IL-12 cao hơn so với nhóm EM, tại thời điểm nhập viện, nồng độ này cao hơn so với lúc TTTB. Nồng độ huyết thanh IL-10 và IL-17A 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.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of toxic epidermal necrolysis cases, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129(1):92-96.
2. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):173.e1-13; quiz 185-186. doi:10.1016/j.jaad.2013.05.003.
3. Su SC, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, et al. Interleukin-15 Is Associated with Severity and Mortality in Stevens-Johnson

- Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2017;137(5):1065-1073. doi:10.1016/j.jid.2016.11.034.
4. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet Lond Engl.* 1998;352(9140):1586-1589. doi:10.1016/S0140-6736(98)02197-7.
5. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, et al. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(7):769-773. doi:10.1016/0895-4356(96)00035-2.
6. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(1):60-68. doi:10.1038/clpt.2009.252.
7. Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol.* 2016;43(7):758-766. doi:10.1111/1346-8138.13430.
8. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, et al. U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Dermatol.* 2016;174(6):1194-1227. doi:10.1111/bjd.14530.
9. Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.* 2008;14(12):1343-1350. doi:10.1038/nm.1884.
10. Nassif A, Bensussan A, Dorothée G, et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2002;118(4):728-733. doi:10.1046/j.1523-1747.2002.01622.x
11. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(5):1209-1215. doi:10.1016/j.jaci.2004.07.047.
12. Su SC, Chung WH. Cytotoxic proteins and therapeutic targets in severe cutaneous adverse reactions. *Toxins.* 2014;6(1):194-210. doi:10.3390/toxins6010194.
13. Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(6):995-1003. doi:10.1016/j.jaad.2011.09.029.
14. Viard-Leveugle I, Gaide O, Jankovic D, et al. TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  are potential inducers of Fas-mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):489-498. doi:10.1038/jid.2012.330.
15. Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol.* 2003;162(5):1515-1520. doi:10.1016/S0002-9440(10)64284-8.
16. Posadas SJ, Padial A, Torres MJ, et al. Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B, and Fas-L to be related to disease severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(1):155-161. doi:10.1067/mai.2002.120563.



17. High Serum Level of TNF- $\alpha$  in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis | Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. Published online January 1, 2023. Accessed February 5, 2023. <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/10337>.
18. Huyen TT, Hoa PD, Lan PT. HIGH LEVELS OF SERUM INTERFERON-GAMMA IN PATIENTS WITH STEVENS-JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS. Published online 2020.
19. Ho AW, Kupper TS. Fitzpatrick's Dermatology. Soluble Mediators of the Cutaneous Immune System. Vol 1. 9th ed. McGraw Hill Education; 2019.
20. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets--an updated view. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:165974. doi:10.1155/2013/165974.
21. Hirahara K, Kano Y, Sato Y, et al. Methylprednisolone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: clinical evaluation and analysis of biomarkers. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(3):496-498. doi:10.1016/j.jaad.2013.04.007.
22. Akkurt ZM, Uçmak D, Türkcü G, Yüksel H, Yildiz K, Arica M. Expression of interleukin-17 in lesions of erythema multiforme may indicate a role for T helper 17 cells. *Cent-Eur J Immunol.* 2014;39(3):370-376. doi:10.5114/ceji.2014.45950.
23. Estaquier J, Idziorek T, Zou W, et al. T helper type 1/T helper type 2 cytokines and T cell death: preventive effect of interleukin 12 on activation-induced and CD95 (FAS/APO-1)-mediated apoptosis of CD4+ T cells from human immunodeficiency virus-infected persons. *J Exp Med.* 1995;182(6):1759-1767. doi:10.1084/jem.182.6.1759.
24. Quaglino P, Caproni M, Osella-Abate S, et al. Serum interleukin-13 levels are increased in patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis but not in those with erythema multiforme. *Br J Dermatol.* 2008;158(1):184-186. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08259.x
25. Hashizume H, Fujiyama T, Tokura Y. Reciprocal contribution of Th17 and regulatory T cells in severe drug allergy. *J Dermatol Sci.* 2016;81(2):131-134. doi:10.1016/j.jdermsci.2015.11.002.
26. Morsy H, Taha EA, Nigm DA, Shahin R, Youssef EMK. Serum IL-17 in patients with erythema multiforme or Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis drug reaction, and correlation with disease severity. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42(8):868-873. doi:10.1111/ced.13213.
27. Teraki Y, Kawabe M, Izaki S. Possible role of TH17 cells in the pathogenesis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):907-909. doi:10.1016/j.jaci.2012.08.042.
28. Kinoshita Y, Saeki H. A Review of the Pathogenesis of Toxic Epidermal Necrolysis. *J Nippon Med Sch Nippon Ika Daigaku Zasshi.* 2016;83(6):216-222. doi:10.1272/jnms.83.216.
29. Fujiyama T, Kawakami C, Sugita K, et al. Increased frequencies of Th17 cells in drug eruptions. *J Dermatol Sci.* 2014;73(1):85-88. doi:10.1016/j.jdermsci.2013.08.008.

## SUMMARY

## SERUM CONCENTRATIONS OF INTERLEUKIN-10, -12 AND -17A IN STEVENS-JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

Tran Thi Huyen<sup>1,2\*</sup>, Pham Thi Lan<sup>1,2</sup>, Nguyen Thi Ha Vinh<sup>1,2</sup>

**Objectives:** To investigate serum concentrations of interleukins-10, -12, -17A and their association with the clinical progression of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN).

**Materials and methods:** There were 48 patients with SJS/TEN; 43 patients with erythema multiforme (EM) and 20 healthy controls (HCs) participated in the study. The patients were examined clinically, and asked about medical history, and saved serum samples. Using fluorescence covalent microbead immunosorbent assay, multiple cytokines were detected simultaneously: IL-10, IL-12, and IL-17A.

**Results:** The serum IL-10 concentration in the SJS/TEN group at the time of admission was 8.4 pg/mL, not different from the EM group and the HCs group, and between the SJS and TEN groups. At the time of epithelialization, the serum concentration of IL-10 decreased to 4.9 pg/mL ( $p > 0.05$ ). The serum concentration of IL-12 in the SJS/TEN group was higher than that in the EM group ( $p < 0.001$ ) but similar to the HCs group. At the time of epithelialization, the serum concentration of IL-12 decreased compared to the time of admission ( $p < 0.01$ ). The serum concentration of IL-17A at the time of admission of the SJS/TEN group was 0.6 pg/mL, not different from that of the EM group (0.4 pg/mL), with  $p > 0.05$ ; and equivalent to the HCs group. At the time of epithelialization, the concentration of IL-17A increased, higher than that at the time of admission ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** In the SJS/TEN group, the serum IL-12 concentration was higher than that in the EM group, at the time of admission, this concentration was higher than that at the time of epithelialization. Serum levels of IL-10 and IL-17A in the SJS/TEN group were not higher than those in the EM group and there was no significant change according to the clinical progression of SJS/TEN.

**Keywords:** *Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, cytokine, interleukin-10, interleukin-12, interleukin-17A.*

---

1: Hanoi Medical University

2: National Hospital of Dermatology and Venereology

\*Correspondence: Tran Thi Huyen

E-mail: drhuyentran@gmail.com