

Kuntz TR, Staley RN, Bigelow HF, Kremenak CR, Kohout FJ, Jakobsen JR. *Arch Widths in Adults with Class I Crowded and Class III Malocclusions Compared with Normal Occlusions*. Angle Orthodontist, Vol 78, No 4, 2008; 597 - 603.

Nojima K, Mc Laughlin R.P, Isshiki Y, Sindair P.M (2001), *A comparative study of Caucasian and Japanese mandibular Clinical arch form*. Angle Orthod; 71:195-200.

5. Mùi Thị Trung Hậu (2006), *Nhận xét về hình dạng kích thước cung răng người trưởng thành tại Hà Nội*, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
6. Burris B. G., Harris E.F. (2000): "Maxillary arch size and shape in American Blacks and Whites". *Angle Orthod*, 70: 279-302.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA HỒNG BAN ĐA DẠNG DO VI RÚT HERPES VÀ DO THUỐC TẠI BỆNH VIỆN DA LIỄU TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Hữu Sáu*, Vũ Huy Lượng*

VẶT

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm của hồng ban đa dạng liên quan với vi rút herpes simplex và thuốc tại bệnh viện da liễu Trung ương. **Phương pháp nghiên cứu:** tiến cứu trên 41 bệnh nhân bị hồng ban đa dạng lâm sàng, mức độ tổn thương và các xét nghiệm xác định dị ứng thuốc, PCR HSV. **Kết quả:** có 41 bệnh nhân (19,5%) PCR + với HSV, trong đó 17,1% bệnh nhân HSV (+) mắc thể nhẹ và 2,4% mắc thể nặng. Có 9/41 bệnh nhân (22%) có liên quan đến dùng thuốc, trong đó 14,6% mắc thể nặng và 7,3% thể nhẹ ($p < 0,05$; Fisher exact test). 11/41 bệnh nhân (26,8%) bị tái phát gồm 13,5% Bn có HSV(+), gần gần ba lần so với nhóm có tiền sử dùng thuốc (%), 12,2% Bn có HSV (+) có tổn thương nổi cao so với da lành so với nhóm liên quan tới sử dụng thuốc là 4,8%. **Kết luận:** Có 41,5% các trường hợp xuất hiện vi rút herpes và tiền sử dùng thuốc. Bệnh nhân có HSV (+) thường mắc thể nhẹ ngược lại bệnh nhân HSV (+) mắc thể nặng. Tổn thương da ở bệnh nhân HSV (+) nổi cao so với mặt da hơn những tổn thương ở bệnh nhân dị ứng thuốc. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Từ khóa: Hồng ban đa dạng, vi rút herpes simplex

TÓM TẮT

OBJECTIVE: TO INVESTIGATE THE CLINICAL FEATURES OF ERYTHEMA MULTIFORM ASSOCIATED WITH HERPES VIRUS OR DRUG AT THE NATIONAL HOSPITAL OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Investigate the causes and characteristics features of erythema multiform at The National Hospital of Dermatology and Venereology. **Objectives:** To investigate the features of erythema multiform associated with herpes simplex virus or drugs at the National Hospital of Dermatology and venereology (NHADV). **Materials and Methods:** a prospective study basing on 41 patients with erythema multiform. PCR with HSV and drugs reaction tests were realised. **Results:** 8/41 patients (19,5%) were HSV(+), in which 17,1% of patients suffering major type, 2,4% with minor type. There was 9/41 patients (22%) related with drugs. In which 14,6% present major and 7,3% with minor type ($p < 0,05$; Fisher exact test). The reoccurrence was 26,8% of patients. The reoccurrence of patients associated with HSV (13,5%) was nearly related to the drugs group (4,9%); 12,2% of patients with HSV(+) present cutaneous manifestations more emerge from normal skin area than that of group with drug reaction. There was not difference between 2 groups about pre-syndrome. **Conclusions:** one fifth of patients associated with HSV, 22% of patients related to drugs. The patient with HSV+ suffering the minor type and most of drug-related patients was major type. The lesion in patients with HSV(+) was more emerged than that related to drugs.

Keywords: Erythema multiform, Herpes simplex virus.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hồng ban đa dạng (HBDD) là một bệnh da cấp tính đặc trưng bởi các thương tổn hình bia bản, sẩn phù, dát đỏ và các mụn nước và bóng nước. Tổn thương có thể gặp ở da và/hoặc niêm mạc. Về lâm sàng, HBDD được chia làm hai thể.

là HBDD thể nhẹ (minor) và HBDD thể nặng (major).

Có nhiều nguyên nhân gây bệnh đã được xác định. Khoảng 50% các trường hợp HBDD có nhiễm virus herpes (herpes simplex virus-HSV) trước đó. HBDD do thuốc chiếm dưới 10%. Ngoài ra *Mycoplasma pneumoniae*, *Histoplasma capsulatum* và *parapoxvirus* cũng được ghi nhận là nguyên nhân gây nên HBDD. Tuy nhiên, ít phổ biến hơn nhiều so với HSV [1]. Việc chẩn đoán xác định HBDD thường không gặp nhiều khó khăn, và việc xác định nguyên nhân gây bệnh góp phần điều trị hiệu quả. Vì vậy, nghiên cứu nhằm khảo sát các yếu tố liên quan đến bệnh và mối liên quan của các yếu tố này với biểu hiện lâm sàng của HBDD giúp cho các thầy thuốc có thể định hướng được chẩn đoán nguyên nhân từ đó xác định phương thức điều trị phù hợp.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp mô tả cắt ngang, tiến cứu dựa trên 41 bệnh nhân được chẩn đoán mắc HBDD đến khám tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ 4-

9/2012. Bệnh nhân được khám lâm sàng, làm bệnh án thu thập các thông tin về tuổi, giới, nghề nghiệp, tiền sử mắc các bệnh da d, HSV, tiền sử dùng thuốc, tiền sử mắc các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp thời gia mắc bệnh, triệu chứng lâm sàng.

- Kỹ thuật **Nested PCR** xác định sự có mặt của HSV tại nơi xuất hiện tổn thương HBDD. Mỗi lọ thử nghiệm của hãng Invitrogen - Hồng Kông, có trình tự như sau:

HSV vùng 1: 5'- GCACACCACCGACCTCAAGTAC-3'
5'-CCTGCCACTTGGTCATGGTG-3'

HSV vùng 2: 5'- GCATCGTCGAGGAGGTGGAC-3'
5'- TTGAAGCGGTGCGCGCGCTA-3'

- Chẩn đoán dị ứng thuốc dựa vào lâm sàng, xét nghiệm cảm lâm sàng như *phản ứng huyết tán thực và phản ứng phân hủy mastocyte*

Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học, sử dụng chương trình phần mềm SPSS 16.0. Các biến định tính được mô tả dưới dạng phần trăm. Các biến định lượng được mô tả dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ 4-9/2012, có 41BN HBDD đến khám tại Bệnh viện Da liễu Trung ương.

Bảng 3.1. Liên quan giữa nhiễm herpes hoặc sử dụng thuốc với hồng ban đa dạng

Yếu tố liên quan	PCR		PCR			
	n	%	(+)	(-)		
Herpes	5	12,2	2	4,9	3	7,3
Dùng thuốc	9	22,0	6	14,6	30	73,2
Không xác định	27	65,8				
Tổng	41	100	8	19,5	33	80,5

Nhận xét: Có 8 (19,5%) Bn có PCR (+) với HSV, trong đó 2 (4,9%) trường hợp có tiền sử bị bệnh herpes simplex và 6 (14,8%) Bn không có tiền sử mắc bệnh.

Bảng 3.2. Mối liên quan tới mức độ của HBDD với sự hiện diện vi rút Herpes hoặc tiền sử dùng thuốc

Yếu tố liên quan	Thể nhẹ (Minor)		Thể nặng (Major)		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
HSV (1)	7	17,1	1	2,4	8	19,5	p1p2 < 0,05 p1p3 > 0,05 p2p3 > 0,05
Thuốc (2)	3	7,3	6	14,6	9	22,0	
Cẩn nguyên khác (3)	15	36,6	9	22,0	24	58,5	
Tổng	25	61,0	16	39,0	41	100	

Nhận xét: Nhóm Bn HSV(+), 17,1% mắc thể nhẹ và 2,4% mắc thể nặng. Ngược lại, đối với nhóm tiền sử dùng thuốc, 7,3% mắc thể nặng và 14,6% mắc thể nhẹ ($p < 0,05$; Fisher exact test).

Bảng 3.3. Mối liên quan giữa tình trạng tái phát của HBDD với sự hiện diện vi rút Herpes và tiền sử dùng thuốc

Yếu tố liên quan	Bị bệnh lần đầu		Tái phát		p
	n	%	n	%	
HSV (1)	2	4,9	6	13,6	p1p2 < 0,05 p1p3 < 0,05 p2p3 > 0,05
Thuốc (2)	7	17,1	2	4,9	
Căn nguyên khác (3)	21	51,2	3	7,3	
Tổng	30	73,2	11	26,8	

Nhận xét: Có 11 (26,8%) Bn bị tái phát, trong đó 13,5 % Bn HSV (+), cao gấp gần ba lần so với nhóm Bn có tiền sử dùng thuốc và cao gấp gần hai lần so với nhóm Bn bị không xác định được yếu tố liên quan ($p < 0,05$; Fisher-exact test). Không có sự khác biệt nhóm bệnh nhân bị HBDD liên quan tới thuốc và nhóm do các nguyên nhân ($p > 0,05$ Fisher-exact test).

Bảng 3.4. Mối liên quan giữa đặc điểm nổi cao của thương tổn so với sự hiện diện vi rút Herpes và tiền sử dùng thuốc

Đặc điểm nổi cao	HSV (+)		Dùng thuốc thuốc		Không xác định		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Có	5	12,2	2	4,9	5	12,2	12	29,3
Không	3	7,3	7	17,1	19	46,3	28	70,7
p	> 0,05							

Nhận xét: Trong 8 Bn liên quan tới HSV, 5 BN (12,2%) có thương tổn nổi cao hơn so với đa lành, còn lại 3 (7,3%) Bn không có hiện tượng này. Ở nhóm BN liên quan tới dùng thuốc, tỷ lệ này tương ứng là 4,8% và 17,1%. Ở nhóm Bn khác thì tỷ lệ tương ứng là 12,2% và 46,3% ($p > 0,05$ Fisher-exact test).

Bảng 3.5. Mối liên quan giữa tiền triệu với sự hiện diện vi rút Herpes và tiền sử dùng thuốc

Tiền triệu	Nhiễm HSV		Dùng thuốc thuốc		Không xác định		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Có	2	4,9	2	4,9	8	19,5	12	29,3
Không	6	14,6	7	17,1	16	39,0	29	70,7
p	> 0,05							

Nhận xét: Có 29,3 % Bn có biểu hiện tiền triệu, không có sự khác biệt về tiền triệu giữa các nhóm bệnh nhân có HSV(+) với nhóm Bn có liên quan đến sử dụng thuốc và nhóm Bn không xác định được các yếu tố liên quan ($p > 0,05$ Fisher-exact test).

IV. BÀN LUẬN

Hồng ban đa dạng (HBDD) là một bệnh da cấp tính đặc trưng bởi các thương tổn hình bia bản. Có nhiều căn nguyên gây bệnh hồng ban đa dạng như nhiễm trùng, thuốc và một số bệnh hệ thống. Hai nguyên nhân thường gặp nhất là HSV [7]

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong 41 BN có 8 trường hợp (19,5%) dương tính với HSV bằng kỹ thuật PCR, trong đó 2 (4,9%) trường hợp có tiền sử bị bệnh herpes simplex và 6 (14,8%) Bn không có tiền sử mắc bệnh (bảng 3.1). Kết quả của chúng tôi tương tự như kết quả của David A. Wetter và cộng sự nghiên cứu trên 48 BN được chẩn đoán bị hồng ban đa dạng tại Mayo Clinic từ năm 2000 đến năm 2007 cho thấy có 11 BN (23%) bị bệnh do HSV.

Một trong những thể của dị ứng thuốc là hồng ban đa dạng. Tuy nhiên tỷ lệ hồng ban đa dạng do thuốc là thấp. Nghiên cứu của R.M. Villiger và cộng sự trên 42 BN được nhập viện tại khoa nhi tại bệnh viện đại học Bern, Thụy Sĩ cho thấy trong số 42BN có 4 BN (9,52%) do dị ứng thuốc. Nghiên cứu của chúng tôi có 9 BN trong tổng số 41BN bị hồng ban đa dạng có tiền sử dùng thuốc trước khi bị bệnh, chiếm 22% (bảng 3.1). Trong đó 3 BN dùng thuốc nam, 4 BN dùng thuốc cảm cúm (có chứa paracetamol), 1 BN dùng kháng sinh cefuroxim, và 1 BN dùng thuốc điều trị đau khớp (không rõ tên thuốc).

Những bệnh nhân của chúng tôi có tỷ lệ bị hồng ban đa dạng liên quan đến thuốc mắc thể nặng là khá cao (39,02%). Điều này cũng phù

hợp với các kết quả nghiên cứu của một số tác giả trên thế giới [4].

Hồng ban đa dạng được chia làm hai thể là hồng ban đa dạng thể nhẹ (minor) và hồng ban đa dạng thể nặng (major) dựa vào loại tổn thương da, sự phân bố của tổn thương, có hay không có tổn thương niêm mạc và biểu hiện toàn thân [3]. Ở hồng ban đa dạng thể nhẹ gặp nhiều hình bia bản điển hình, các tổn thương phân bố chủ yếu ở mặt dưới các chi, tổn thương niêm mạc không có hoặc rất nhẹ, không có biểu hiện toàn thân. Ở hồng ban đa dạng thể nặng, tổn thương hình bia bản điển hình ít gặp hơn, tổn thương niêm mạc gặp nhiều, mức độ nặng, có biểu hiện toàn thân. Việc phân chia hồng ban đa dạng thành thể nặng và thể nhẹ có ý nghĩa quan trọng trong việc định hướng nguyên nhân gây bệnh, chỉ định điều trị phù hợp và tiên lượng bệnh.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, Nhóm Bn dương tính với HSV, 17,1% mắc thể nhẹ và 2,4% mắc thể nặng. Ngược lại, đối với nhóm Bn có tiền sử dùng thuốc, 14,6% mắc thể nặng và 7,3% mắc thể nhẹ ($p < 0,05$; Fisher exact test-bảng 3.2). Khi so sánh giữa nhóm bệnh nhân hồng ban đa dạng liên quan tới HSV với nhóm bệnh nhân HBDD do các căn nguyên khác thì không thấy có sự khác biệt. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của NG, P.P.L, Y.J. Sun và cộng sự cho thấy BN bị HBDD thể nhẹ do HSV cao gấp 2,3 lần so với nhóm bệnh nhân do thuốc [7].

Khi so sánh tính chất tái phát giữa nhóm bệnh nhân bị HBDD liên quan tới dùng thuốc và nhóm bệnh nhân bị bệnh do các nguyên nhân khác thì thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$ Fisher-exact test). Hồng ban đa dạng liên quan tới dùng thuốc cũng có tính chất tái phát nếu như bệnh nhân sử dụng đi sử dụng lại loại thuốc gây dị ứng với đặc điểm là những lần tái phát về sau ngày càng nặng hơn, nghiêm trọng hơn so với những lần trước. Việc hỏi kỹ tiền sử sử dụng thuốc góp phần định hướng tới căn nguyên gây bệnh.

Nghiên cứu của Brad W. Neville và cộng sự cho thấy những trường hợp HBDD liên quan tới HSV, các thương tổn có xu hướng gõ cao lên so với da lành. Ngược lại, những trường hợp HBDD do thuốc, các thương tổn có xu hướng bằng phẳng hơn [2]. Chúng tôi cũng tiến hành đánh giá tính chất nổi của thương tổn so với da lành ở các nhóm. Kết quả Trong 8 Bn liên quan tới HSV, có 5 Bn (12,2%) có thương tổn nổi cao hơn so với da lành, còn lại 3 (7,3%) Bn không có hiện tượng này. Ở nhóm Bn liên quan tới dùng thuốc, tỷ lệ này tương ứng là 4,8% và 17,1%. Ở nhóm Bn khác thì tỷ lệ tương ứng là 12,2% và 46,3%. Tuy nhiên kiểm định bằng test chính xác

Fisher cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Hầu hết các bệnh nhân hồng ban đa dạng không có triệu chứng gì trước khi xuất hiện tổn thương ở da, niêm mạc. Nếu có, triệu chứng thường nhẹ và thoáng qua [6]. Có 29,3% Bn biểu hiện tiền triệu, không có sự khác biệt về tiền triệu giữa các nhóm bệnh nhân có HSV(+), nhóm Bn có liên quan đến sử dụng thuốc và nhóm Bn không xác định được các yếu tố liên quan ($p > 0,05$ Fisher-exact test) (bảng 3.5).

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 41 bệnh nhân bị HBDD Bệnh viện Da liễu Trung ương, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Hồng ban đa dạng liên quan tới HSV chiếm 19,5%, tới sử dụng thuốc chiếm tỷ lệ 22%, yếu tố khác chiếm 58,5%.
- Hồng ban đa dạng liên quan tới HSV chủ yếu là nhẹ, tái phát nhiều lần và ít có biểu hiện toàn thân.
- Hồng ban đa dạng do thuốc chủ yếu là nặng, ít tái phát.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa về tính chất thương tổn cũng như dấu hiệu tiền triệu giữa nhóm liên quan của hồng ban đa dạng

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. A. Auquier-Dunant (2002), "Correlation between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: results of international prospective study", Arch Dermatol 138(8), pp. 1019-24.
2. Brad W. Neville (1995), *Oral & Maxillofacial Pathology*, W. B. Saunders Company, pp.553-55.
3. Carrozzo, Liatto, S. Gandolfo (1999) "Erythema multiforme. A heterogeneous pathologic phenotype", Minerva Stomatol. 48, 1 217-226.
4. D. A. Wetter, M. D. Davis (2010), "Recurrent erythema multiforme: clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007", J Acad Dermatol. 62(1), pp. 45-53.
5. J. K. Schofield, F. M. Tatnall, I. M. Le (1993), "Recurrent erythema multiforme: clinical features and treatment in a large series of patients", Br J Dermatol. 128(5), pp. 542-5.
6. Odom RB, James WD, Berger TG (2000) "Erythema and urticaria", *Andrews' Diseases of the Skin*, Saunders, Philadelphia, pp.146-51.
7. P.P.L. Ng, Y.J. Sun, H.H. Tan (2008) "Detection of Herpes simplex virus genomic DNA in various subsets of erythema multiforme by polymerase chain reaction", Dermatology, 116 pp.349-353.