

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

BỘ QUỐC PHÒNG

-----oOo-----

NGUYỄN NGỌC TRAI

**NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA  
ĐỘT BIẾN GEN *IL36RN* VÀ *CARD14*  
VỚI MỘT SỐ BIỂU HIỆN LÂM SÀNG VÀ  
CẶN LÂM SÀNG TRÊN BỆNH NHÂN  
VẢY NẾN THỂ MỦ TOÀN THÂN**

**Ngành: Nội khoa**

**Chuyên ngành: Da Liễu**

**Mã số: 9720107**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Hà Nội-2022**

Công trình được hoàn thành tại:  
**VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108**

**Người hướng dẫn khoa học:**

1. PGS.TS. Lê Hữu Doanh
2. TS. Bùi Thị Vân

**Phản biện:**

- 1.
- 2.
- 3.

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Viện họp tại: Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược Lâm sàng 108.

Vào hồi giờ ngày tháng năm 20.....

**Có thể tìm hiểu luận án tại:**

1. Thư viện Quốc gia Việt Nam
2. Thư viện Viện NCKH Y Dược lâm sàng 108

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Vảy nến thể mủ toàn thân có biểu hiện lâm sàng đa dạng. Nhiều trường hợp vảy nến thể mủ toàn thân diễn tiến nặng nề với phát ban mụn mủ cấp tính, đi kèm các triệu chứng hệ thống nặng có thể đe dọa tính mạng bệnh nhân.

Cơ chế bệnh sinh của vảy nến thể mủ đến nay vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn. Do đó, việc tiến hành nghiên cứu về các yếu tố di truyền và đột biến gen trong bệnh vảy nến thể mủ là rất cần thiết, để làm sáng tỏ câu hỏi liên quan đến con đường sinh bệnh học bắt nguồn từ đột biến gen của bệnh. Gần đây, nhiều nghiên cứu đã cho thấy vai trò quan trọng của 2 đột biến gen IL36RN và CARD14 trong con đường sinh bệnh học của vảy nến thể mủ.

Việc nghiên cứu tỉ lệ của 2 đột biến gen này, mối liên quan của chúng với các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng, mức độ nặng của bệnh...là rất quan trọng và là cơ sở để trong tương lai có thể tiến hành thêm các nghiên cứu phát triển các thuốc sinh học điều trị đặc hiệu cho bệnh lý này. Tại Việt Nam, theo khảo sát của chúng tôi, có rất ít nghiên cứu về mối liên quan giữa 2 đột biến gen này với các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng trong bệnh vảy nến thể mủ. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm các mục tiêu sau:

***1. Xác định tỉ lệ và các kiểu đột biến gen IL36RN và CARD14 ở bệnh nhân vảy nến thể mủ toàn thân tại bệnh viện Da liễu Trung Ương và bệnh viện Da liễu thành phố Hồ Chí Minh.***

***2. Khảo sát mối liên quan giữa đột biến gen IL36RN và CARD14 với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh vảy nến thể mủ toàn thân.***

## CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1 Tổng quan về bệnh vẩy nến thể mủ toàn thân

#### 1.1.1 Dịch tễ

Tỉ lệ bệnh vẩy nến thể mủ trên thế giới thì chưa có thống kê rõ ràng, tuy nhiên một số nghiên cứu ở châu Âu cho thấy tỉ lệ bệnh ước tính khoảng 9,1/100.000 dân.

#### 1.1.2 Sinh bệnh học

##### 1.1.2.1 Các yếu tố khởi phát

Những yếu tố thúc đẩy VNMTT vào đợt cấp thường gặp là: sử dụng corticosteroid đường toàn thân (thường gặp nhất), nhiễm trùng đường hô hấp, thai kỳ, stress tâm lý, hạ Ca máu.

##### 1.1.2.2 Vai trò của các cytokine

IL-36 là cytokine thuộc họ IL-1, có khả năng hoạt hóa con đường gây viêm như MAPK và NF- $\kappa$ B. Còn IL-36Ra là chất đối vận thụ thể của IL-36. Những đột biến của gen *IL36RN* làm giảm số lượng và/hoặc chức năng của IL-36Ra, các IL-36 không còn chất đối vận nữa và sẽ hoạt động mạnh hơn rất nhiều, từ đó dẫn đến khuếch đại phản ứng viêm ở da và sinh ra sang thương của vẩy nến thể mủ.

##### 1.1.2.3 Vai trò của yếu tố di truyền

Gen *IL36RN* là gen mã hóa tạo ra chất đối kháng thụ thể của IL-36 hay còn gọi là IL-36Ra (IL-36 receptor antagonist). Còn *CARD14* là gen nằm trên nhiễm sắc thể số 17 có nhiệm vụ mã hóa tạo ra thành phần số 14 thuộc họ caspase recruitment domain (CARD).

#### 1.1.3 Lâm sàng

##### 1.1.3.1 VNMTT thể Von Zumbusch

Xuất hiện mụn mủ đơn độc, các mụn mủ hợp lưu thành “hồ mủ”...và nặng nhất có thể diễn tiến thành đỏ da toàn thân.

- **VNMTT dạng vành khuyên (hay dạng vòng)**

Sang thương mụn mủ ban đầu rời rạc, sau đó nhô lên và tiến triển ly tâm tạo thành dạng vòng quanh rìa tổn thương.

### **1.1.4 Cận lâm sàng**

#### **1.1.4.1 Mô bệnh học VNMTT**

Các mụn mủ xộp bào Kogoj bên trong lớp sừng.

#### **1.1.4.2 Xét nghiệm trong VNMTT**

Các xét nghiệm được sử dụng để đánh giá mức độ nặng của bệnh: bạch cầu máu (WBC) tăng, CRP máu tăng, albumin máu máu giảm

### **1.1.5 Tiêu chuẩn chẩn đoán**

#### **1.1.5.1 Tiêu chuẩn chẩn đoán VNTMTT**

Năm 2018, guideline của Hội Da liễu Nhật Bản đã đưa ra bảng tiêu chuẩn chẩn đoán cập nhật của Fujita và cs:

1. Có các triệu chứng hệ thống như sốt, mệt mỏi...
2. Đỏ da lan rộng kèm nhiều mụn mủ vô trùng
3. Về mô học: mụn mủ dưới lớp sừng chứa bạch cầu đa nhân trung tính (neutrophil), với đặc trưng là các mụn mủ xộp bào Kogoj
4. Tái phát các triệu chứng lâm sàng hoặc mô học

#### **1.1.5.2 Tiêu chuẩn chẩn đoán độ nặng VNTMTT**

*Bảng 1.1: Đánh giá các triệu chứng ở da (từ 0-9 điểm)*

<b>Tổn thương</b>	Nặng	Trung bình	Nhẹ	Không có
Hồng ban	3	2	1	0
Mụn mủ	3	2	1	0
Phù nề	3	2	1	0

*Bảng 1.2: Đánh giá sốt và xét nghiệm cận lâm sàng (từ 0-8 điểm)*

<b>Triệu chứng</b>	2 điểm	1 điểm	0 điểm
Sốt ( $^{\circ}\text{C}$ )	$> 38,5$	$37 < T^{\circ} < 38,5$	$< 37$
WBC ( $\text{K}/\text{mm}^3$ )	$> 15$	$10 < \text{WBC} < 15$	$< 10$
CRP ( $\text{mg}/\text{dL}$ )	$> 7$	$0.3 < \text{CRP} < 7$	$< 0.3$
Albumin máu ( $\text{g}/\text{dL}$ )	$< 3$	$3 < \text{Alb} < 3,8$	$> 3,8$

*Bảng 1.3: Phân độ nặng của vẩy nến thể mủ*

<b>Tổng điểm</b>	0-6	7-10	11-17
<b>Phân độ</b>	Nhẹ	Trung bình	Nặng

## **1.2 Vai trò của IL-36, IL-36Ra và các đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* trong bệnh VNTMTT**

### **1.2.1 Vai trò của *IL-36* và *IL-36Ra***

IL-36 là một cytokine viêm, có thụ thể là IL-36R, khi IL-36 gắn vào phần ngoại bào của thụ thể, phần nội bào được hoạt hóa, phức hợp heterodimer IL-36R/IL-1RAcP sẽ khởi động những con đường tín hiệu, những quá trình đó đều dẫn tới sự tổng hợp các chất tiền viêm

IL-36Ra là chất đối vận thụ thể của cả 3 cytokine thuộc nhóm IL-36. Nhờ tác động của IL-36Ra mà các cytokine IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$  sẽ không hoạt động ở trong da bình thường.

### **1.2.2 Vai trò của các đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* trong vẩy nến thể mũ toàn thân**

Gen *IL36RN* có độ dài khoảng 300kb, nằm trên nhánh dài nhiễm sắc thể số 2 ở người, vị trí gen cụ thể là 2q14.1, gồm có 6 exon. Các đột biến ở gen *IL36RN* khiến cho quá trình mã hóa protein bị sai lệch. Các protein IL-36Ra bị giảm về số lượng, chức năng và hoạt động, không còn khả năng ức chế IL-36, khiến cho IL-36 tăng hoạt động quá mức và đưa đến sự xuất hiện các sang thương da của vẩy nến thể mũ.

Gen *CARD14* mã hóa protein CARD là một gen có độ dài khoảng 40kb, gồm 26 exon, nằm trên nhánh dài nhiễm sắc thể số 17 ở người, vị trí gen cụ thể là 17q25.3. Gen *CARD14* mã hóa tạo protein thành phần số 14 thuộc họ caspase recruitment domain (CARD). CARD là một loại phân tử gắn vào protein và điều hòa các protein gắn CARD này đi vào con đường chết tế bào theo chu trình (apoptosis) hoặc kích hoạt con đường tín hiệu NF- $\kappa$ B. Các đột biến trên gen *CARD14* làm tăng hoạt động của protein CARD, dẫn đến sự tăng hoạt động phiên

mã của gen IL-36G thông qua yếu tố  $\kappa B$  của nhân tế bào (NF-  $\kappa B$ ), khiến cho các tế bào thượng bì kích hoạt con đường tín hiệu viêm nội tế bào, từ đó gây ra các bệnh lý da viêm như vẩy nến thể mũ

### **1.3 Một số nghiên cứu về đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* trong vẩy nến thể mũ toàn thân trên thế giới**

#### **1.3.1 Những nghiên cứu về đột biến gen *IL36RN* ở bệnh nhân vẩy nến thể mũ toàn thân**

Trong năm 2011, Marrakchi và cs đã báo cáo những trường hợp đột biến đồng hợp tử trên gen *IL36RN* được tìm thấy trong phá hệ của 9 gia đình người Tunisia có những người bị vẩy nến thể mũ. Kể từ những nghiên cứu khởi đầu trên, nhiều loại đột biến khác trên gen *IL36RN* đã được tìm thấy trên những bệnh nhân VNMTT trên cả người lớn và trẻ nhỏ, vừa ở Châu Âu và châu Á.

c.28C > T (p.Arg10X) và c.115+6T > C (p.Arg10ArgfsX1) là những kiểu đột biến đầu tiên được ghi nhận ở Nhật Bản. Đột biến c.115+6T>C cũng được tìm thấy trên những bệnh nhân Trung Quốc và Malaysia. Đột biến c.80C>T (p.Leu27Pro) được ghi nhận ở Châu Phi. Đột biến c.338C>T (p.Ser113Leu) được tìm thấy ở các bệnh nhân ở Châu Âu.

Nghiên cứu của tác giả Tauber và cs (2016) [34] cho thấy:

- Hoàn toàn không tìm thấy protein IL-36Ra ở những bệnh nhân có các loại đột biến *IL36RN* sau: c.41C>A (p.Ser14X), c.420\_426del (p.Gly141MetfsX29), c.28C>T (p.Arg10X), c.80T>C (p.Leu27Pro), c.227C>T (p.Pro76Leu), c.280G>T (p.Glu94X), c.368C>G (p.Thr123Arg), c.368C>T (p.Thr123Met). Những đột biến này thường có biểu hiện kiểu hình nặng nề nhất là thể vẩy nến thể mũ toàn thân mức độ nặng, cấp tính, thường đi kèm với những triệu chứng hệ thống nặng nề

- Nồng độ protein IL-36Ra giảm so với người bình thường được quan sát thấy ở những bệnh nhân mang các loại đột biến: c.95A>G (p.His32Arg), c.142C>T (p.Arg48Trp), c.308C>T (p.Ser113Leu). Những đột biến này thường có biểu hiện kiểu hình là các thể vảy nến thể mũ khu trú hơn, vảy nến thể mũ lòng bàn tay bàn chân, vảy nến thể mũ đầu chi Hallopeau.

- Nồng độ protein IL-36Ra gần như không thay đổi so với người bình thường ở những người mang đột biến: c.104A>G (p.Lys35Arg), c.304C>T (p.Arg102Trp). Những đột biến này thường không biểu hiện bệnh hoặc nếu có thì chỉ biểu hiện thể vảy nến thể mũ khu trú, mức độ nhẹ.

### ***1.3.2 Những nghiên cứu về đột biến gen CARD14 ở bệnh nhân vảy nến thể mũ toàn thân***

Năm 2012, Jordan và cs đã xác định được một đột biến gen hiếm làm tăng chức năng *CARD14* là p.Glu138Ala trên 1 em bé bị vảy nến thể mũ toàn thân khởi phát sớm và nặng nề. Năm 2014, nghiên cứu tác giả Sugiora và cs tiến hành trên 19 bệnh nhân VNMTT kèm vảy nến mảng và 11 bệnh nhân VNMTT đơn thuần. Kết quả cho thấy kiểu đột biến c.526G>C (p.Asp176His) được tìm thấy ở 4 trong 19 bệnh nhân vảy nến thể mũ kèm vảy nến mảng, chiếm tỉ lệ 21.1%, còn tỉ lệ đột biến này ở các nhóm bệnh nhân vảy nến thể mũ đơn độc, vảy nến mảng, nhóm người khỏe mạnh lần lượt là 0%, 3% và 3%.

Nghiên cứu của tác giả Jordan và cs (2012) cho thấy gen *CARD14* mã hóa 1 protein với 1004 amino acid có khả năng hoạt hóa NF- $\kappa$ B. Trong nghiên cứu này tác giả quan sát thấy đột biến p.Glu138Ala tăng hoạt hóa NF- $\kappa$ B lên 8,95 lần, còn đột biến p.Gly117Ser làm tăng hoạt hóa NF- $\kappa$ B lên 3,71 lần. Một số đột biến khác trên gen *CARD14* như: p.Glu142Lys, p.Glu142Gly, p.Asp176His tăng hoạt hóa NF- $\kappa$ B lên



gấp từ 2 đến 5 lần. Trong khi đó, các đột biến như: p.Arg38Cys, p.His171Asn, p.Ser200Asn lại làm giảm hoạt hóa NF- $\kappa$ B. Các đột biến: p.Arg62Gln, p.Arg547Ser, p.Arg682Trp không làm thay đổi hoạt động của NF- $\kappa$ B. Ngoài trừ đột biến p.Glu138Ala được quan sát thấy ở bệnh nhân vảy nến thể mũ, các đột biến khác của gen *CARD14* trước nay chủ yếu mới được quan sát trên bệnh nhân vảy nến thông thường và các bệnh da viêm khác như vảy phấn đỏ nang lông...

## CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1 Đối tượng và vật liệu nghiên cứu

#### 2.1.1 Đối tượng nghiên cứu

64 bệnh nhân vảy nến thể mũ toàn thân (nội trú và ngoại trú) tại bệnh viện Da liễu TP.HCM và bệnh viện Da liễu Trung Ương từ tháng 10/2019 đến tháng 10/2020. 30 người bình thường khỏe mạnh thuộc nhóm đối chứng có tuổi và giới tính phù hợp với nhóm bệnh

##### 2.1.1.1 Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

**Mục tiêu 1:** Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán vảy nến thể mũ toàn thân, mọi lứa tuổi, mọi giới

##### **Mục tiêu 2:**

- **Nhóm bệnh nhân vảy nến thể mũ toàn thân:** Bệnh nhân được chẩn đoán xác định vảy nến thể mũ toàn thân, đồng ý tham gia nghiên cứu

- **Nhóm chứng:** 30 người bình thường khỏe mạnh, không mắc bệnh lý da liễu, là học viên hoặc nhân viên tại bệnh viện, tình nguyện xét nghiệm để kiểm tra đột biến gen *IL36RN* và *CARD14*. Nhóm chứng được mời ngẫu nhiên có chú ý đến giới và tuổi sao cho tương đối phù hợp với nhóm bệnh

##### 2.1.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ

Cho cả 2 mục tiêu:

- Bệnh nhân không tuân thủ các điều kiện nghiên cứu
- Bệnh nhân người nước ngoài
- Bệnh nhân có lai chủng tộc trong khoảng 3 thế hệ
- Phụ nữ đang có thai (vì thai kỳ có thể là một yếu tố làm thay đổi biểu hiện lâm sàng tại thời điểm thăm khám)

- Trong vòng 6 tháng có dùng các thuốc: acitretin, methotrexate, cyclosporine, các thuốc sinh học (ví dụ như: infliximab) (vì có thể làm thay đổi biểu hiện lâm sàng tại thời điểm thăm khám)

### **2.1.2 Vật liệu nghiên cứu**

#### **2.1.2.1 Thiết bị – Dụng cụ**

- Máy NanoDrop2000 (ThermoFisher Scientific, Mỹ)
- Máy giải trình tự ABI 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems®, Mỹ)
- Máy luân nhiệt Eppendorf Mastercycler (hãng Eppendorf, Mỹ)
- Máy điện di (Takara, Nhật Bản).
- Hệ thống phân tích và lưu giữ kết quả điện di GelDoc-It® Imager (hãng UVP, Mỹ)
- Hệ thống điện di mao quản GenomeLab GeXP (hãng Sciex, Mỹ)

## **2.2 Phương pháp nghiên cứu**

### **2.2.1 Thiết kế nghiên cứu**

Cho cả 2 mục tiêu: Mô tả cắt ngang, tiến cứu

### **2.2.2 Cỡ mẫu nghiên cứu**

**Mục tiêu 1:** Mô tả cắt ngang, tiến cứu, cỡ mẫu ước lượng là 64 bệnh nhân

**Mục tiêu 2:** mô tả cắt ngang có so sánh, tiến cứu, lấy mẫu thuận tiện

## **2.3 Các bước tiến hành nghiên cứu**

### **2.3.1 Chọn lựa bệnh nhân vào nghiên cứu**

- Khám sàng lọc, ký tên vào biên bản đồng ý tham gia, làm bệnh án theo mẫu, hỏi bệnh sử, tiền sử, khám lâm sàng, xét nghiệm

### **2.3.2 Hồi bệnh sử để thu thập các biến số sau đây**

*Tuổi, giới tính, tiền sử vảy nến, tiền sử gia đình, tuổi khởi phát bệnh, thời gian mắc bệnh*

*Thể vảy nến được chẩn đoán trước đó*

*Yếu tố khởi phát hay làm nặng bệnh:*

### **2.3.3 Khám lâm sàng để thu thập các biến số sau đây**

#### **2.3.3.1 Triệu chứng cơ năng**

*Ngứa, Đau rát, Mệt mỏi, Ổn lạnh*

#### **2.3.3.2 Triệu chứng thực thể**

*Sốt, Đỏ da toàn thân, Đau khớp/ Tổn thương khớp, Lưỡi bản đồ, Tổn thương móng, Tổn thương niêm mạc, Mụn mủ ở lòng bàn tay – bàn chân, Mụn mủ ở đầu ngón*

#### **2.3.3.3 Triệu chứng phân mức độ bệnh**

*Diện tích da có ban đỏ:*

*Diện tích da có mụn mủ hoặc diện tích da phù nề*

*Nhiệt độ cơ thể ( $^{\circ}\text{C}$ )*

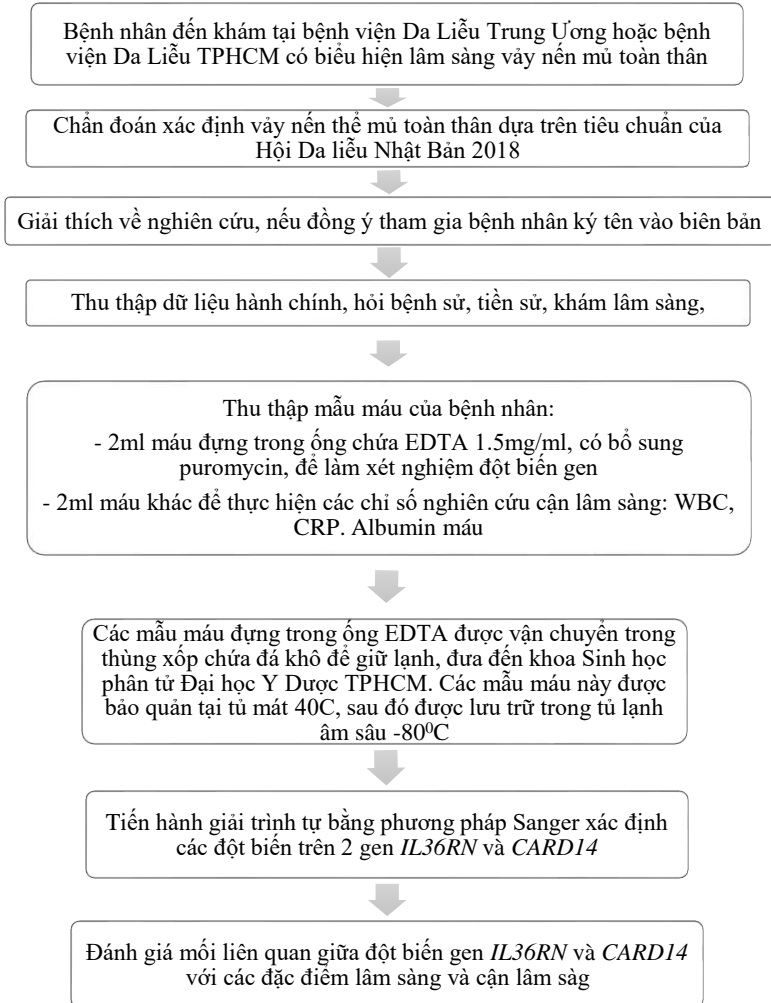
### **2.3.4 Chỉ số xét nghiệm cận lâm sàng**

- *Bạch cầu máu, CRP, albumin máu, Giải trình tự xác định đột biến gen *IL36RN* và *CARD14**

## **2.4 Xử lý số liệu**

Số liệu được nhập, mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0

## SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



## CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

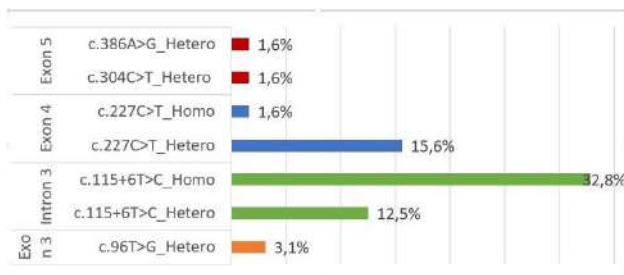
### 3.1 Tỷ lệ và các kiểu đột biến gen *IL36RN* và *CARD14*

#### 3.1.1 Tỷ lệ và các kiểu đột biến gen *IL36RN*

Bảng 3.1: So sánh tỉ lệ đột biến gen *IL36RN* giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.

Đột biến gen <i>IL36RN</i>	Phân nhóm		<i>p</i> -value
	Nhóm bệnh (n=64)	Nhóm chứng (n=30)	
Không	32 (50%)	30 (100%)	<i>p</i> <0,001
Có	32 (50%)	0 (0%)	

Tỉ lệ đột biến gen *IL36RN* ở nhóm bệnh cao hơn hẳn nhóm chứng (kiểm định Chi-Square, *p*<0,001)

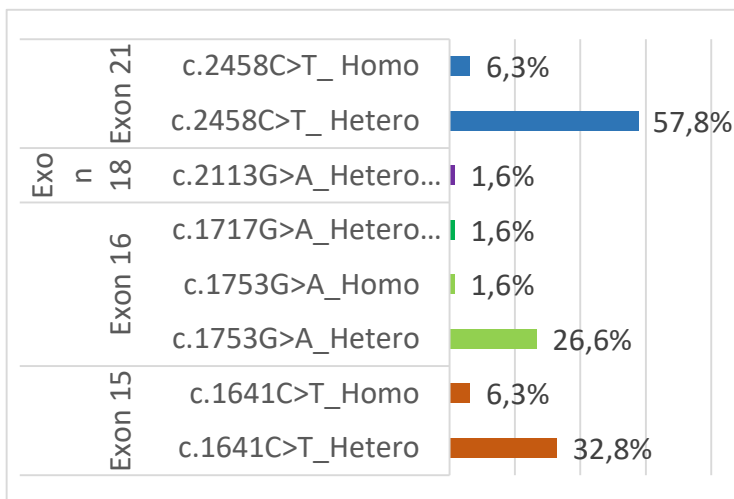


Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ các kiểu đột biến gen *IL36RN* ở bệnh nhân vảy nến thể mũ (n=64)

#### 3.1.2 Tỷ lệ và các kiểu đột biến gen *CARD14*

Bảng 3.2: So sánh tỉ lệ đột biến gen *CARD14* giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.

Đột biến gen <i>CARD14</i>	Phân nhóm		<i>p</i> -value
	Nhóm bệnh (n=64)	Nhóm chứng (n=30)	
Không	14 (21,9%)	4 (13,3%)	<i>p</i> =0,327
Có	50 (78,1%)	26 (86,7%)	



*Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ các kiểu đột biến gen CARD14 ở bệnh nhân vảy nến thể mũ (n=64)*

*Bảng 3.3: So sánh tỷ lệ đột biến c.2458C>T (P.Arg820TrP) ở exon 21 của gen CARD14 giữa nhóm bệnh và nhóm chứng*

Đột biến c.2458C>T	Phân nhóm		p-value
	Nhóm bệnh (n=64)	Nhóm chứng (n=30)	
Không	23 (35,9%)	7 (23,3%)	p=0,222>0,05
Có	41 (64,1%)	23 (76,7%)	

*Bảng 3.4: So sánh tỷ lệ đột biến c.1641C>T (P.Arg547Ser) ở exon số 15 của gen CARD14 giữa nhóm bệnh và nhóm chứng*

Đột biến c.1641C>T	Phân nhóm		p-value
	Nhóm bệnh (n=64)	Nhóm chứng (n=30)	
Không	39 (60,9%)	11 (36,7%)	p=0,028
Có	25 (39,1%)	19 (63,3%)	

*Bảng 3.5: So sánh tỉ lệ đột biến c.1753G>A (P.Val585Ile) ở exon số 16 của gen CARD14 giữa nhóm bệnh và nhóm chứng*

<b>Đột biến c.1753G&gt;A</b>	<b>Phân nhóm</b>		<b>p-value</b>
	Nhóm bệnh (n=64)	Nhóm chứng (n=30)	
Không	45 (70,3%)	27 (90%)	$p=0,036<0,05$
Có	19 (29,7%)	3 (10%)	

*Bảng 3.6: So sánh tỉ lệ đột biến c.1641C>T giữa nhóm bệnh nhân có đột biến gen CARD14 đơn thuần và nhóm chứng*

<b>Đột biến c.1641C&gt;T</b>	<b>Phân nhóm</b>		<b>p-value</b>
	Nhóm có đột biến CARD14 đơn thuần (n=28)	Nhóm chứng (n=30)	
Không	12 (42,9%)	11 (36,7%)	$p=0,63$
Có	16 (57,1%)	19 (63,3%)	

*Bảng 3.7: So sánh tỉ lệ đột biến c.1753G>A giữa nhóm bệnh nhân mang đột biến CARD14 đơn thuần và nhóm chứng*

<b>Đột biến c.1753G&gt;A</b>	<b>Phân nhóm</b>		<b>p-value</b>
	Nhóm mang đột biến CARD14 đơn thuần (n=28)	Nhóm chứng (n=30)	
Không	17 (60,7%)	27 (90%)	$p=0,009$
Có	11 (39,3%)	3 (10%)	



### 3.2 Mối liên quan giữa đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh vẩy nến thể mũ toàn thân

#### 3.2.1 Mối liên quan giữa đột biến gen *IL36RN* với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

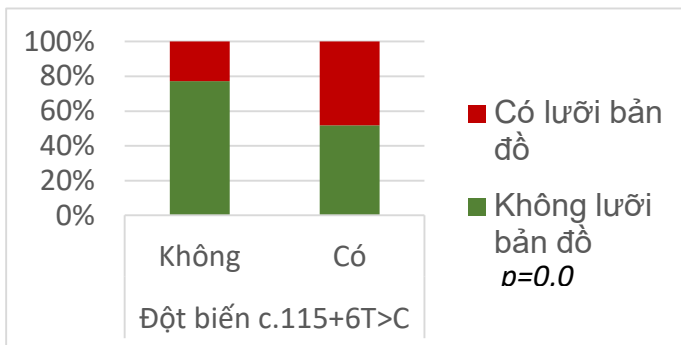
Bảng 3.8: Mối liên quan giữa đột biến gen *IL36RN* với tiền sử các thể vẩy nến ( $n=64$ )

Tiền sử	Đột biến gen <i>IL36RN</i>		<i>p</i> -value
	Vẩy nến mảng	Không	
Không	9 (28,1%)	21 (65,6%)	<b>0,003</b>
Có	23 (71,8%)	11 (34,4%)	

#### 3.2.1.1 Mối liên quan giữa đột biến gen *IL36RN* với một số đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.9: Mối liên quan giữa kiểu đột biến *c.115+6T>C* và nhiệt độ cơ thể ( $n=64$ )

Nhiệt độ cơ thể ( $^{\circ}\text{C}$ )	Đột biến <i>c.115+6T&gt;C</i> ( <i>IL36RN</i> )		<i>p</i> -value
	Không	Có	
< 38,5	32 (91,4%)	20 (69%)	$p=0,022<0,05$
$\geq 38,5$	3 (8,6%)	9 (31%)	



Biểu đồ 3.3: Mối liên quan giữa kiểu đột biến c.115+6T>C và triệu chứng lười bản đồ ( $n=64$ )

### 3.2.1.2 Mối liên quan giữa đột biến gen *IL36RN* với một số đặc điểm cận lâm sàng

Các xét nghiệm cận lâm sàng không có mối liên quan với đột biến gen *IL36RN* (kiểm định Chi-square,  $p>0,05$ )

### 3.2.1.3 Mối liên quan giữa đột biến gen *IL36RN* với mức độ nặng của vảy nến thể mũ toàn thân

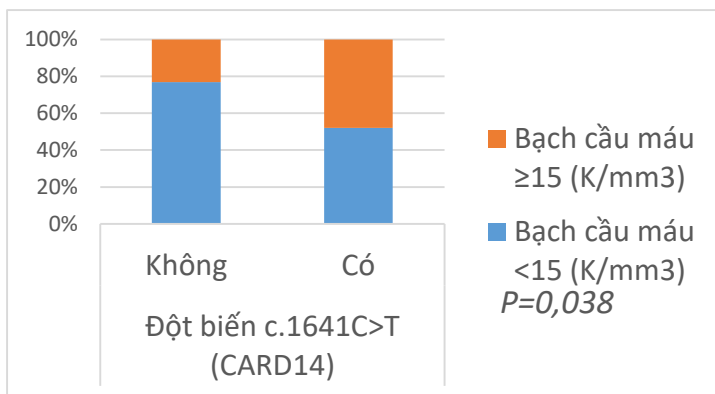
Mức độ nặng của vảy nến thể mũ không có mối liên quan với đột biến gen *IL36RN* (kiểm định Chi-square,  $p>0,05$ )

### 3.2.2 Mối liên quan giữa đột biến gen *CARD14* với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

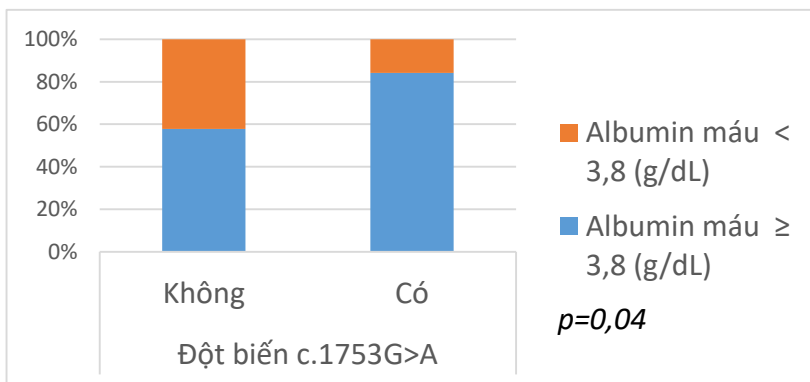
Bảng 3.10: So sánh tiền sử vảy nến mảng giữa 2 nhóm bệnh nhân mang đột biến *IL36RN* đơn thuần và *CARD14* đơn thuần

Tiền sử vảy nến mảng	Loại đột biến		<i>p</i> -value
	<i>IL36RN</i> đơn thuần ( $n=10$ )	<i>CARD14</i> đơn thuần ( $n=28$ )	
Không	7 (46,7%)	8 (53,3%)	$p=0,03<0,05$
Có	3 (13%)	20 (87%)	

### 3.2.2.1 Mối liên quan giữa đột biến gen *CARD14* với một số đặc điểm cận lâm sàng



Biểu đồ 3.4: Mối liên quan giữa xét nghiệm bạch cầu máu tăng và đột biến c.1641C>T (p.Arg547Ser) của gen *CARD14* (n=64)



Biểu đồ 3.5: Mối liên quan giữa xét nghiệm albumin máu giảm và đột biến c.1753G>A (P.Val585Ile) của gen *CARD14* (n=64)

Nhận xét: Những bệnh nhân có mang đột biến c.1753G>A thì có tỉ lệ giảm albumin máu ít hơn những người không có đột biến này (kiểm định Chi-square,  $p=0,042<0,05$ ; OR=0,257, KTC: 0,065 – 1,007)

### **3.2.2.2 Mối liên quan giữa đột biến gen *CARD14* với mức độ nặng của vảy nến thể mũ**

Mức độ nặng của vảy nến thể mũ không có mối liên quan với đột biến gen *CARD14* (kiểm định Chi-square,  $p>0,05$ )

## CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

### 4.1 Tỷ lệ và các kiểu đột biến gen *IL36RN* và *CARD14*

#### 4.1.1 Tỷ lệ và các kiểu đột biến gen *IL36RN*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các kết quả thu thập được từ các nghiên cứu trên các bệnh nhân Trung Quốc. Nghiên cứu của tác giả Ting-Shun Wang (2015) trên 57 bệnh nhân Trung Quốc cho thấy có 30 bệnh nhân mang đột biến gen *IL36RN*, tỉ lệ 52,63%. Trong khi đó, các nghiên cứu ở Châu Âu cho tỉ lệ đột biến gen *IL36RN* thấp hơn đôi chút. Andreas Korber và cộng sự ghi nhận đột biến gen *IL36RN* ở 8/19 bệnh nhân vảy nến thể mù, tỉ lệ 42,1%

Sự khác nhau về tỉ lệ đột biến gen *IL36RN* giữa các nghiên cứu có thể bắt nguồn từ việc các nghiên cứu được thực hiện ở các dân số nghiên cứu khác nhau, đến từ các nước, các chủng tộc khác nhau. Do đó sự khác biệt về mặt di truyền học dẫn đến tỉ lệ đột biến gen khác nhau cũng là điều dễ hiểu.

Các kiểu đột biến gen *IL36RN* được xác định trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các kiểu đột biến thường được tìm thấy ở người Châu Á, với 2 kiểu đột biến chính chiếm tỉ lệ cao là c.115+6T>C (p.Arg10ArgfsX1) và c.227C>T (p.Pro76Leu).

#### 4.1.2 Tỷ lệ và các kiểu đột biến gen *CARD14*

Nghiên cứu của tác giả Sugiura và cộng sự ghi nhận có đột biến của gen *CARD14* ở 4 trong số 19 bệnh nhân vảy nến thể mù kèm vảy nến mảng (tỉ lệ 21,1%). Tuy nhiên cỡ mẫu của nghiên cứu này khá nhỏ (n=30) và cũng chưa cho biết các đột biến *CARD14* được tìm trên những vị trí exon nào.

Dù c.2458C>T là kiểu đột biến có tỉ lệ cao nhất, nhưng tỉ lệ người mang đột biến c.2458C>T giữa nhóm bệnh và nhóm chứng lại không có sự khác biệt. Điều này khiến chúng tôi đặt ra giả thuyết rằng kiểu

đột biến c.2458C>T có thể không phải là đột biến gen gây bệnh mà đây có thể chỉ là một dạng SNP và không có chức năng gây bệnh ở vảy nến thể mũ.

Hai kiểu đột biến c.1641C>T và c.1753G>A là có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân vảy nến thể mũ và nhóm chứng (kiểm định Chi-square,  $p < 0,05$ ). Khi tiến hành phân tích 32 bệnh nhân mang đột biến gen *CARD14* đơn thuần và nhóm chứng, chúng tôi nhận thấy chỉ có kiểu đột biến c.1753G>A là cho thấy có sự khác biệt ý nghĩa giữa nhóm bệnh nhân vảy nến thể mũ và nhóm chứng. Từ đó có thể gọi ý rằng, kiểu đột biến c.1753G>A của gen *CARD14* có thể đóng vai trò quan trọng trong những trường hợp vảy nến thể mũ không có đột biến gen *IL36RN*.

## **4.2 Mối liên quan giữa đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh vảy nến thể mũ toàn thân**

### **4.2.1 Mối liên quan giữa đột biến gen *IL36RN* với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng**

Khi xét đến các kiểu đột biến gen *IL36RN* cụ thể, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận kiểu đột biến c.115+6T>C ở nhóm bệnh nhân vảy nến thể mũ đơn thuần (tỉ lệ 69%) cao hơn ở nhóm vảy nến thể mũ + vảy nến mảng (tỉ lệ 31%). Trong khi đó, với kiểu đột biến c.227C>T, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt giữa nhóm vảy nến thể mũ đơn thuần và nhóm vảy nến thể mũ + vảy nến mảng ( $p > 0,05$ ). Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của tác giả Zhongtao Li và cộng sự cho thấy chỉ có kiểu đột biến c.115+6T>C là có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân vảy nến thể mũ đơn thuần và nhóm vảy nến thể mũ + vảy nến mảng, còn kiểu đột biến c.227C>T thì không cho thấy sự khác biệt giữa 2 nhóm này

Đối với các triệu chứng thực thể, chúng tôi ghi nhận có mối liên quan giữa đột biến gen *IL36RN* với các triệu chứng sau: sốt, lưỡi bản đồ, nhiệt độ cơ thể  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ . Kết quả khá tương đồng với nghiên cứu của Hussain và cộng sự ghi nhận một tỉ lệ cao hơn đáng kể những người mang đột biến *IL36RN* có triệu chứng viêm hệ thống như sốt  $>38^{\circ}\text{C}$  và tăng bạch cầu so với những người không có đột biến này (83,3% so với 55,6%,  $p<0,001$ )

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có mối liên quan giữa tổn thương lưỡi bản đồ của bệnh nhân vảy nến thể mũ với kiểu đột biến c.115+6T>C của đột biến gen *IL36RN*. Kết quả cũng tương đồng với các y văn trên thế giới. Nghiên cứu của tác giả Jianying Liang và cộng sự cũng ghi nhận sự khác biệt trong tỉ lệ đột biến gen *IL36RN* giữa 2 nhóm bệnh nhân vảy nến thể mũ có kèm và không kèm biểu hiện lưỡi bản đồ ( $p<0,001$ ) Mối liên quan giữa đột biến gen *IL36RN* với một số đặc điểm cận lâm sàng

#### ***4.2.2 Mối liên quan giữa đột biến gen CARD14 với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng***

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi phân tích đột biến gen *CARD14* nói chung thì không thấy có mối liên quan với các xét nghiệm cận lâm sàng của bệnh. Tuy nhiên, khi phân tích từng đột biến nhỏ của gen *CARD14*, chúng tôi bắt đầu nhận thấy có những sự khác biệt. Chúng tôi nhận thấy tỉ lệ bạch cầu máu tăng ở những bệnh nhân có đột biến c.1641C>T cao hơn ý nghĩa so với những bệnh nhân không có đột biến này ( $p<0,05$ ). Điều đó cho thấy đột biến c.1641C>T có mối liên quan với triệu chứng tăng bạch cầu máu cao  $\geq 15.000/\text{mm}^3$  ở bệnh nhân vảy nến thể mũ.

Ngoài ra, chúng tôi cũng nhận thấy tỉ lệ giảm albumin máu ở những bệnh nhân mang đột biến c.1753G>A thấp hơn đáng kể so với những bệnh nhân không có đột biến này ( $p < 0,05$ ).



## CHƯƠNG 5: KẾT LUẬN

### 1. Tỷ lệ và các kiểu đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* ở bệnh nhân vẩy nến thể mũ ở Việt Nam

- Tỷ lệ đột biến gen *IL36RN* ở nhóm bệnh (50%) cao hơn nhóm chứng (0%)

- Tỷ lệ các kiểu đột biến của gen *IL36RN*: c.115+6T>C (45,3%), c.227C>T (17,2%), c.96T>G (3,1%), c.304C>T (1,6%). Tỷ lệ 2 kiểu đột biến c.115+6T>C và c.227C>T ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng. Kiểu đột biến c.227C>T thường đi kèm với kiểu đột biến c.115+6T>C

- Tỷ lệ đột biến gen *CARD14* giữa nhóm bệnh và nhóm chứng không có sự khác biệt. Tỷ lệ đột biến gen *CARD14* đơn thuần ở nhóm bệnh là 43,75%

- Tỷ lệ các kiểu đột biến của gen *CARD14*: c.1641C>T (39,1%), c.1753G>A (28,2%), c.2458C>T (64,1%), c.1717G>A (1,6%), c.2113G>A (1,6%). Tỷ lệ 2 kiểu đột biến c.1641C>T và c.1753G>A ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng. Kiểu đột biến c.2458C>T không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, có thể là một SNP

- Ở những bệnh nhân không có đột biến gen *IL36RN*, chỉ có kiểu đột biến c.1753G>A ở nhóm bệnh là cao hơn nhóm chứng

### 2. Mối liên quan giữa đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh vẩy nến thể mũ

- Tỷ lệ đột biến gen *IL36RN* ở nhóm vẩy nến thể mũ toàn thân đơn thuần (67,6%) cao hơn nhóm bệnh nhân vẩy nến thể mũ toàn thân có tiền sử vẩy nến mảng (32,4%)

- Tỷ lệ xuất hiện triệu chứng sốt ở nhóm mang đột biến gen *IL36RN* đơn thuần cao hơn so với nhóm mang đột biến gen *CARD14*

đơn thuần. Tỷ lệ sốt cao  $\geq 38,50C$  xuất hiện nhiều hơn ở những bệnh nhân mang 2 kiểu đột biến c.115+6T>C và c.227C>T.

- Tỷ lệ triệu chứng lưỡi bản đồ xuất hiện nhiều hơn ở những bệnh nhân mang kiểu đột biến gen c.115+6T>C

- Tỷ lệ vảy nến thể mũ toàn thân tiền sử vảy nến mảng ở nhóm mang đột biến gen CARD14 đơn thuần cao hơn nhóm mang đột biến IL36RN đơn thuần và nhóm mang cả 2 đột biến IL36RN+CARD14

- Tỷ lệ 2 kiểu đột biến c.1641C>T và c.1753G>A ở nhóm vảy nến thể mũ toàn thân tiền sử vảy nến mảng cao hơn nhóm chứng

- Ở những trường hợp không có đột biến IL36RN, chỉ có kiểu đột biến c.1753G>A ở nhóm vảy nến thể mũ toàn thân tiền sử vảy nến mảng là cao hơn nhóm chứng

- Tỷ lệ tăng bạch cầu máu  $\geq 15.000/mm^3$  cao hơn ở những bệnh nhân mang kiểu đột biến c.1641C>T

- Tỷ lệ giảm albumin máu  $< 3,8g/dL$  thấp hơn ở những bệnh nhân mang kiểu đột biến c.1753G>A

## KIẾN NGHỊ

1. Tầm soát các đột biến thường gặp của gen *IL36RN* là c.115+6T>C và c.227C>T ở những bệnh nhân vẩy nến thể mũ toàn thân mang các đặc điểm sau: vẩy nến thể mũ toàn thân đơn thuần, vẩy nến thể mũ toàn thân kèm sốt cao, vẩy nến thể mũ toàn thân kèm lười ăn.

2. Tầm soát các kiểu đột biến c.1641C>T và c.1753G>A của gen *CARD14* ở những bệnh nhân vẩy nến thể mũ toàn thân mang các đặc điểm: vẩy nến thể mũ toàn thân đi kèm tiền sử vẩy nến mảng, vẩy nến thể mũ toàn thân có tăng bạch cầu máu  $\geq 15.000/\text{mm}^3$ , vẩy nến thể mũ toàn thân có giảm albumin máu  $< 3,8\text{g/dL}$ .

3. Trên cơ sở tìm được các kiểu đột biến ở gen *IL36RN* và *CARD14*, nên có thêm các nghiên cứu về các loại thuốc sinh học điều trị bệnh vẩy nến mũ toàn thân dựa trên cơ chế tác động của các đột biến gen này.

## **DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ**

1. Nguyễn Ngọc Trai, Lê Hữu Doanh, Bùi Thị Vân (2022). Tỷ lệ và các kiểu đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* ở bệnh nhân vẩy nến thể mũ ở Việt Nam, *Tạp chí Y Dược lâm sàng* 108, 17(1), tr. 53-58.
2. Nguyễn Ngọc Trai, Bùi Thị Vân, Lê Hữu Doanh (2022). Mối liên quan giữa đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* với một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh vẩy nến thể mũ ở Việt Nam, *Tạp chí Y Dược lâm sàng* 108, 17(1), tr. 73-79.
3. Nguyễn Ngọc Trai, Bùi Thị Vân, Lê Hữu Doanh (2022). Đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* và mối liên quan với một số đặc điểm cận lâm sàng ở bệnh vẩy nến thể mũ ở Việt Nam, *Tạp chí Y Dược lâm sàng* 108, 17(2), tr. 37-42
4. Nguyen Ngoc Trai, Dang Van Em, Bui Thi Van, Le Huu Doanh, *et al* (2022). Correlation of *IL36RN* and *CARD14* mutations with clinical manifestations and laboratory findings in patients with generalised pustular psoriasis, *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprosy*, doi: 10.25259/IJDVL\_1054\_2021