

Tỷ lệ và các kiểu đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* ở bệnh nhân vẩy nến thể mủ ở Việt Nam

Prevalence and genotypes of *IL36RN* and *CARD14* mutation in patients with pustular psoriasis in Vietnam

Nguyễn Ngọc Trai*,
Lê Hữu Doanh**,
Bùi Thị Vân***

*Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch,
**Bệnh viện Da liễu Trung ương,
***Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ và các kiểu đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* ở bệnh nhân vẩy nến thể mủ ở Việt Nam. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả trên 64 bệnh nhân vẩy nến thể mủ tại Bệnh viện Da liễu Trung ương và Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh. Các bệnh nhân sẽ được lấy mẫu máu (2ml) và tiến hành giải trình tự xác định các đột biến trên gen *IL36RN* và *CARD14* tại Trung tâm Y sinh học phân tử, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. **Kết quả:** Tỷ lệ đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* ở bệnh nhân vẩy nến thể mủ ở Việt Nam lần lượt là 50% và 78,1%. Tỷ lệ đột biến gen *IL36RN* đơn thuần là 15,62%, đột biến *CARD14* đơn thuần là 43,75%, và có 34,38% bệnh nhân mang cả 2 loại đột biến nói trên. Ở gen *IL36RN*, các kiểu đột biến thường gặp là c.115+6T>C (32,8%) và c.227C>T (17,2%). Đáng chú ý kiểu đột biến c.227C>T luôn đi kèm với đột biến c.115+6T>C. Ở gen *CARD14*, các kiểu đột biến thường gặp là: c.1641C>T (39,1%), c.1753G>A (28,2%), c.2458C>T (64,1%). **Kết luận:** Các đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* chiếm tỉ lệ khá cao trong các trường hợp vẩy nến thể mủ ở Việt Nam.

Từ khóa: Vẩy nến thể mủ, đột biến gen, *IL36RN*, *CARD14*.

Summary

Objective: To identify the prevalence and mutations of *IL36RN* and *CARD14* genes in patients with pustular psoriasis in Vietnam. **Subject and method:** A cross-sectional descriptive study included 64 patients with pustular psoriasis at Ho Chi Minh City (HCMC) Dermatology Hospital and Hanoi Central Institute of Dermatology. Blood samples (2ml) were collected for sequencing to identify mutations in the *IL36RN* and *CARD14* genes. The process was performed at the Center for Molecular Biomedicine, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City. **Result:** The prevalence of *IL36RN* and *CARD14* mutations in patients with pustular psoriasis in Vietnam were 50% and 78.1%, respectively. The rate of *IL36RN* mutation alone was 15.62%, *CARD14* mutation alone was 43.75%, and 34.38% of patients carrying both gene mutations. In the *IL36RN* gene, the common variations included: c.115+6T>C (32.8%) and c.227C>T (17.2%). Notably, the c.227C>T variation was always accompanied by the c.115+6T>C variation. In the *CARD14* gene, the most common variations were c.1641C>T (39.1%), c.1753G>A (28.2%) and c.2458C>T (64.1%). **Conclusion:** The *IL36RN* and *CARD14* gene mutations account for a relatively high proportion in patients with pustular psoriasis in Vietnam.

Keywords: Pustular psoriasis, gene mutation, *IL36RN*, *CARD14*.

Ngày nhận bài: 23/12/2021, ngày chấp nhận đăng: 12/1/2022

Người phản hồi: Bùi Thị Vân, Email: vanvanhoan@yahoo.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. Đặt vấn đề

Vảy nến thể mủ là một bệnh lý với biểu hiện lâm sàng khá đa dạng, có thể khu trú hoặc lan tỏa toàn thân. Yếu tố di truyền có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của vảy nến mủ. Gần đây, hai đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* cho thấy vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của bệnh. 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). Gen này ban đầu được đặt tên là IL1HY1 khi nghiên cứu trên loài chuột, vị trí nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể số 2, tại vùng 2q14, rất gần với vị trí locus của gen mã hóa IL-1Ra [11]. IL-36Ra có vai trò ngăn chặn không cho IL-36 gắn vào thụ thể của nó, do đó ngăn chặn sự hoạt hóa con đường viêm quá mức ở tế bào thượng bì, ngăn sự xuất hiện của vảy nến mủ. Các đột biến ở gen *IL36RN* làm giảm số lượng, chức năng và hoạt động của IL-36Ra khiến cho IL-36 tăng hoạt động quá mức và dẫn đến quá trình viêm và sự xuất hiện của vảy nến mủ. Nhiều loại đột biến trên gen *IL36RN* đã được tìm thấy trên những bệnh nhân vảy nến mủ cả người lớn và trẻ nhỏ, vừa ở châu Âu và châu Á [2], [5], [7], [9]. 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). 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 hoặc kích hoạt con đường tín hiệu NF- κ B. Các đột biến gen *CARD14* làm tăng hoạt động của protein CARD, khiến cho các tế bào thượng bì kích hoạt con đường tín hiệu NF- κ B, từ đó gây ra các bệnh lý da viêm, trong đó có vảy nến mủ [3], [6]. Năm 2012, Jordan đã xác định được một đột biến gen hiếm làm tăng chức năng của gen *CARD14* là p.Glu138Ala trên 1 em bé bị vảy nến mủ toàn thân khởi phát sớm và nặng nề [6]. Năm 2014, nghiên cứu tác giả Sugiura tiến hành trên 19 bệnh nhân vảy nến mủ kèm vảy nến mảng và 11 bệnh nhân vảy nến mủ 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 mủ kèm vảy nến mảng, chiếm tỷ lệ 21,1%, còn tỷ lệ đột biến này ở các nhóm bệnh nhân vảy nến mủ đơn độc, vảy nến mảng, nhóm người khỏe mạnh lần lượt là 0%, 3% và

3%. Nghiên cứu này cũng cho thấy tỷ lệ đột biến gen *CARD14* ở bệnh nhân vảy nến mủ kèm vảy nến mảng ở Nhật Bản cao hơn so với Châu Âu, và đột biến này cũng là yếu tố quan trọng giúp dự báo vảy nến mủ đi kèm vảy nến mảng [16].

Việc xác định tỷ lệ và các kiểu đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* ở bệnh nhân vảy nến mủ ở Việt Nam sẽ giúp làm rõ hơn các yếu tố di truyền và từ đó có thể giúp định hướng phát triển các phương pháp điều trị bệnh phù hợp hơn. Theo tìm hiểu của chúng tôi, hiện nay tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về tỷ lệ và các kiểu đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* trên bệnh nhân vảy nến thể mủ. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Xác định tỷ lệ và các kiểu đột biến gen IL36RN và CARD14 ở bệnh nhân vảy nến thể mủ ở Việt Nam.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 64 bệnh nhân vảy nến thể mủ đến khám tại Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh và Bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 10/2019 đến tháng 10/2020.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Bệnh nhân được chẩn đoán là vảy nến mủ khi thỏa 1 trong 2 tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội đồng thuận châu Âu (ERASPEEN) năm 2017 [12] hoặc của Hội Da liễu Nhật Bản năm 2018 [4].

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán, khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung ương và Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh, đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

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.

Trong vòng 6 tháng có dùng các thuốc: Acitretin, methotrexate, cyclosporine, các thuốc sinh học (ví dụ như: Infliximab).

2.2. Phương pháp

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.2. Cỡ mẫu

Thuận tiện.

2.2.3. Phương pháp tiến hành

Các bệnh nhân đủ các điều kiện trên sẽ được giải thích về nghiên cứu và ký vào biên bản đồng ý tham gia. Sau đó, nghiên cứu viên tiến hành thu thập dữ kiện và ghi nhận đầy đủ các thông tin cần thiết vào phiếu thu thập số liệu. Bệnh nhân được hỏi kỹ về bệnh sử, tiền căn bản thân và gia đình, thăm khám lâm sàng, chụp hình sang thương, lấy mẫu máu (2ml) để làm xét nghiệm. Mẫu máu của bệnh nhân được đưa vào ống nghiệm chuyên biệt có chứa chất chống đông EDTA 1,5mg/ml. Các xét nghiệm giải trình tự đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* được tiến hành tại Trung tâm Y sinh học phân tử, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

DNA của bệnh nhân được tách chiết bằng bộ kit GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA). Các mẫu DNA được đánh giá về độ tinh khiết và nồng độ bằng Nanodrop (Thermo Scientific) và được bảo quản ở -30°C. Các đoạn mồi cho phản ứng PCR và giải trình tự gen được thiết kế để giải trình tự các exon và intron của gen *CARD14* và *IL36RN* bằng cách sử dụng phần mềm CLC Main Workbench v.5.5 (Quiagen, Hoa Kỳ). Trình tự mã hóa và gen tham chiếu của *CARD14* (NG_032778.1 và NM_024110.4) và *IL36RN* (NG_031864.1 và NM_012275.3) được lấy từ cơ

sở dữ liệu CDS của Trung tâm Quốc gia về thông tin Công nghệ Sinh học Hoa Kỳ (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/CCDS/CcidsBrowse.cgi>). Các phản ứng giải trình tự được phân tích bằng máy ABI 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems). Kết quả được phân tích bằng phần mềm CLC Main Workbench v5.5, từ đó phát hiện các đột biến gen nếu có.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu

Các dữ liệu được thống kê và xử lý theo chương trình SPSS 20.0.

3. Kết quả

Trong thời gian từ tháng 10/2019 đến tháng 10/2020, chúng tôi thu thập được 64 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán vảy nến mủ.

3.1. Tỷ lệ đột biến gen *IL36RN* và *CARD14*

Bảng 1. Tỷ lệ đột biến gen *IL36RN* và *CARD14*

Loại đột biến gen	n	Tỷ lệ %
Không có	4	6,3
<i>IL36RN</i>	10	15,6
<i>CARD14</i>	28	43,8
<i>IL36RN</i> + <i>CARD14</i>	22	34,4
Tổng	64	100,0

Nhận xét: Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ mang đột biến gen *CARD14* đơn thuần chiếm tỷ lệ cao nhất với 43,8%, kế đến là những bệnh nhân mang cả 2 đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* với 34,4%. Những bệnh nhân chỉ có đột biến gen *IL36RN* đơn thuần chiếm 15,6%. Số người không có đột biến gen nào chiếm tỷ lệ thấp nhất với chỉ 6,3%.

3.2. Các kiểu đột biến gen *IL36RN* ở bệnh nhân vảy nến thể mủ

Bảng 2. Tỷ lệ và vị trí các kiểu đột biến gen *IL36RN* (n = 64)

Vị trí	Kiểu đột biến	n	Tỷ lệ %
Exon 3	c.96T>G_Hetero (p.His32Gln)	2	3,1
Intron 3	c.115+6T>C_Hetero (p.Arg10ArgfsX1)	8	12,5
	c.115+6T>C_Homo (p.Arg10ArgfsX1)	21	32,8
Exon 4	c.227C>T_Hetero (p.Pro76Leu)	10	15,6
	c.227C>T_Homo (p.Pro76Leu)	1	1,6
Exon 5	c.304C>T_Hetero (p.Arg102Trp)	1	1,6
	c.386A>G_Hetero (p.Gln129Arg)	1	1,6

Hetero: Dị hợp tử, Homo: Đồng hợp tử.

Nhận xét: Trong 64 bệnh nhân có 32 người mang đột biến gen *IL36RN*. Trong đó, kiểu đột biến c.115+6T>C chiếm tỷ lệ cao nhất với 45,3%. Kế đến là đột biến c.227C>T với tỷ lệ 17,2%. Chúng tôi cũng ghi nhận một kiểu đột biến mới ở exon 3 là c.96T>G với 2 trường hợp. Ở exon 5, ghi nhận 1 trường hợp đột biến c.304C>T, cùng với 1 trường hợp biến thể chưa biết có gây bệnh hay không là c.386A>G.

3.3. Các kiểu đột biến gen *CARD14* ở bệnh nhân vảy nến thể mủ

Bảng 3. Tỷ lệ và vị trí các kiểu đột biến gen *CARD14* ở bệnh nhân vảy nến thể mủ

Vị trí	Kiểu đột biến	n	Tỷ lệ %
Exon 15	c.1641C>T_Hetero (p.Arg547Ser)	21	32,8
	c.1641C>T_Homo (p.Arg547Ser)	4	6,25
Exon 16	c.1753G>A_Hetero (p.Val585Ile)	17	26,6
	c.1753G>A_Homo (p.Val585Ile)	1	1,6
	c.1717G>A_Hetero (p.Ala573Thr)	1	1,6
Exon 18	c.2113G>A_Hetero (p.Val705Ile)	1	1,6
Exon 21	c.2458C>T_Hetero (p.Arg820Trp)	37	57,8
	c.2458C>T_Homo (p.Arg820Trp)	4	6,25

Hetero: Dị hợp tử, Homo: Đồng hợp tử.

Nhận xét: Trong 64 bệnh nhân, có 50 người mang đột biến gen *CARD14* (tỷ lệ 78,2%). Trong đó, kiểu đột biến c.2458C>T chiếm tỷ lệ cao nhất với 64%. Kế đến là đột biến c.1641C>T với tỷ lệ 39%. Đột biến c.1753G>A đứng thứ 3 với 28,1%. Chúng tôi cũng ghi nhận hai kiểu đột biến mới ở exon 16 là c.1717G>A với 1 trường hợp và ở exon 18 là c.2113G>A với 1 trường hợp.

4. Bàn luận

4.1. Tỷ lệ đột biến gen *IL36RN* ở bệnh nhân vảy nến mủ

Tỷ lệ đột biến gen *IL36RN* được ghi nhận trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi là 50,0% (Bảng 1). Tỷ lệ này trong y văn có sự khác biệt tương đối giữa các nghiên cứu ở các quốc gia. Kết quả của chúng tôi khá tương đồng với các kết quả thu thập được từ các nghiên cứu trên các bệnh nhân ở Trung Quốc [10]. Trong khi đó, các nghiên cứu ở châu Âu và Nhật Bản cho tỷ lệ đột biến gen *IL36RN* thấp hơn so với chúng tôi [8], [17].

4.2. Các kiểu đột biến gen *IL36RN* ở bệnh nhân vảy nến mủ

Từ năm 2011 đến nay, đã có hơn 20 kiểu đột biến gen *IL36RN* được xác định [18]. Các kiểu đột biến này phân bố khác nhau tùy theo chủng tộc. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các kiểu đột biến gen *IL36RN* ở người Việt Nam 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 và c.227C>T [17].

c.115+6T>C là kiểu đột biến trên gen *IL36RN* thường gặp nhất ở Việt Nam với tỉ lệ 45,3%. Tỷ lệ này có vẻ gần tương đương với số liệu ghi nhận trong các nghiên cứu ở Trung Quốc [10]. Trong khi đó, tỷ lệ này ở Nhật Bản thấp hơn với chỉ 14,3% [17].

c.227C>T là kiểu đột biến gen *IL36RN* thường gặp thứ 2 với tỷ lệ 17,2%. Đặc biệt, các bệnh nhân có kiểu đột biến c.227C>T đều đi kèm với kiểu đột biến c.115+6T>C. Điều này cũng được nhận thấy trong một số nghiên cứu khác ở Trung Quốc [10]. Mặt khác, các nghiên cứu ở châu Âu thường ghi nhận các trường hợp c.227C>T xuất hiện độc lập [8]. Từ đó, một số tác giả đặt ra giả thuyết là ở người châu Á, 2 đột biến này có thể cùng nằm trên một allele trên nhiễm sắc thể và di truyền cùng với nhau [10].

Ngoài 2 kiểu đột biến ở trên, chúng tôi cũng ghi nhận 1 đột biến hiếm gặp là c.304C>T. Đột biến này được ghi nhận trong một số báo cáo [14]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được một kiểu đột biến mới ở exon 3 là c.96T>G (p.His32Gln) với tỷ lệ 3,1%. Đột biến này chưa từng được báo cáo trong các tài liệu trước đây. Thông qua các phần mềm dự đoán như POLYPHEN-2, SIFT... chúng tôi dự đoán đây là một đột biến gen ảnh hưởng lên biểu hiện và chức năng của IL-36Ra và có khả năng gây bệnh.

4.3. Tỷ lệ đột biến gen *CARD14* ở bệnh nhân vẩy nến mủ

Tỷ lệ đột biến gen *CARD14* ở bệnh nhân vẩy nến mủ trong nghiên cứu của chúng tôi là 78,2% (Bảng 1). Chúng tôi nhận thấy vẫn còn khá ít các y văn trên thế giới nghiên cứu về tỷ lệ đột biến gen *CARD14* trên số lượng lớn bệnh nhân vẩy nến mủ, mà thay vào đó nhiều nghiên cứu thực hiện trên các bệnh nhân vẩy nến nói chung. Nghiên cứu của Sugiura và cộng sự ghi nhận tỷ lệ đột biến gen *CARD14* là 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 [15].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, những trường hợp bệnh nhân mang đột biến *CARD14* đơn thuần là 28/64 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ khá cao với 43,8%. Nghiên cứu của tác giả Berki và cộng sự vào năm 2015 ở Anh trên các bệnh nhân vẩy nến mủ chỉ có đột biến gen *CARD14* đơn thuần cho thấy có 6,2% có mang đột biến c.526G>C (p.Asp176His). Tuy nhiên, cần lưu ý là nghiên cứu này chỉ tìm kiếm đột biến c.526G>C, chứ không phải giải trình tự toàn bộ gen *CARD14*. c.526G>C là một đột biến khá hiếm gặp, cả trong những nghiên cứu ở châu Âu và châu Á, do đó tỉ lệ đột biến này thấp trong nghiên cứu của tác giả Berki và cộng sự cũng là dễ hiểu [1].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy một điểm đáng lưu ý là số bệnh nhân vẩy nến mủ không có đột biến *IL36RN* là 32 người, thì trong số này đã có 28 người mang đột biến *CARD14*. Điều đó có nghĩa là số bệnh nhân mang đột biến *CARD14* đơn thuần chiếm một tỷ lệ khá cao trong số những bệnh nhân vẩy nến mủ không phải do đột biến

IL36RN. Điều đó đặt ra giả thuyết rằng phải chăng có một kiểu đột biến gen *CARD14* nào đó là nguyên nhân gây bệnh vẩy nến mủ ở những bệnh nhân không có đột biến gen *IL36RN*.

4.4. Các kiểu đột biến gen *CARD14* ở bệnh nhân vẩy nến mủ

Nghiên cứu của Qin và cộng sự ở Trung Quốc thực hiện trên 236 bệnh nhân vẩy nến (bao gồm 62 bệnh nhân vẩy nến mủ, 174 bệnh nhân vẩy nến thông thường), ghi nhận tỷ lệ: c.1641C>T (44,1%), c.1753G>A (7,4%) và c.2458C>T (44,3%) [13]. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng trong các nghiên cứu trên, các tác giả chọn mẫu bao gồm các bệnh nhân vẩy nến mủ lẫn vẩy nến thông thường, nên kết quả có thể không đại diện cho những bệnh nhân vẩy nến mủ.

Nghiên cứu của chúng tôi chọn mẫu nghiên cứu chỉ gồm bệnh nhân vẩy nến mủ. Trong đó, c.2458C>T là kiểu đột biến có tỷ lệ cao nhất (64,1%). Hai kiểu đột biến thường gặp đứng thứ 2 và thứ 3 là c.1641C>T (39%) và c.1753G>A (28,1%). Đây có thể là những kiểu đột biến *CARD14* đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của vẩy nến mủ. Tuy nhiên, cũng cần những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, hoặc có thể nghiên cứu trên những bệnh nhân chỉ có đột biến gen *CARD14* đơn thuần (không có đột biến gen *IL36RN*), để xác định rõ hơn vai trò của những kiểu đột biến này trong vẩy nến mủ.

5. Kết luận

Các đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* chiếm tỷ lệ khá cao trong các trường hợp vẩy nến mủ ở Việt Nam. Điều này cho thấy 2 đột biến gen này có vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của vẩy nến mủ. Tỷ lệ đột biến gen trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các dữ liệu trong các nghiên cứu ở Trung Quốc và cao hơn so với các nghiên cứu ở Châu Âu và Nhật Bản. Các kiểu đột biến thường gặp ở gen *IL36RN* là c.115+6T>C và c.227C>T, còn ở gen *CARD14* là c.2458C>T, c.1641C>T và c.1753G>A. Việc tầm soát các đột biến gen thường gặp và có khả năng gây bệnh vẩy nến mủ ở Việt Nam sẽ giúp các bác sĩ lâm sàng xác định được phương pháp điều trị phù hợp hơn cho bệnh nhân (chẳng hạn như dùng thuốc sinh học nhắm trúng đích ức chế IL-36).

Tài liệu tham khảo

1. Berki DM, Liu L, Choon SE et al (2015) *Activating CARD14 mutations are associated with generalized pustular psoriasis but rarely account for familial recurrence in psoriasis vulgaris*. J Invest Dermatol 135(12): 2964-2970.
2. Ellingford J, Black G, Clayton T et al (2016) *A novel mutation in IL 36 RN underpins childhood pustular dermatosis*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 30(2): 302-305.
3. Fuchs-Telem D, Sarig O, van Steensel MA et al (2012) *Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14*. Am J Hum Genet 91(1): 163-70.
4. Fujita H, Terui T, Hayama K et al (2018) *Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP*. J Dermatol 45(11): 1235-1270.
5. Hayashi M, Nakayama T, Hirota T et al (2014) *Novel IL36RN gene mutation revealed by analysis of 8 Japanese patients with generalized pustular psoriasis*. J Dermatol Sci 76(3): 267-269.
6. Jordan CT, Cao L, Roberson ED et al (2012) *PSORS2 is due to mutations in CARD14*. The American Journal of Human Genetics 90(5): 784-795.
7. Kanazawa N, Nakamura T, Mikita N et al (2013) *Novel IL 36 RN mutation in a Japanese case of early onset generalized pustular psoriasis*. The Journal of dermatology 40(9): 749-751.
8. Körber A, Mössner R, Renner R et al (2013) *Mutations in IL36RN in patients with generalized pustular psoriasis*. The Journal of investigative dermatology 133(11): 2634.
9. Li M, Han J, Lu Z et al (2013) *Prevalent and rare mutations in IL-36RN gene in Chinese patients with generalized pustular psoriasis and psoriasis vulgaris*. The Journal of investigative dermatology 133(11): 2637.
10. Li M, Han J, Lu Z et al (2013) *Prevalent and rare mutations in IL-36RN gene in Chinese patients with generalized pustular psoriasis and psoriasis vulgaris*. J Invest Dermatol 133(11): 2637-2639.
11. Mulero JJ, Pace AM, Nelken ST et al (1999) *IL1HY1: A novel interleukin-1 receptor antagonist gene*. Biochemical and biophysical research communications 263(3): 702-706.
12. Navarini AA, Burden AD, Capon F et al (2017) *European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis*. J Eur Acad Dermatol Venereol 31(11): 1792-1799.
13. Qin P, Zhang Q, Chen M et al (2014) *Variant analysis of CARD14 in a Chinese Han population with psoriasis vulgaris and generalized pustular psoriasis*. J Invest Dermatol 134(12): 2994-2996.
14. Setta-Kaffetzi N, Navarini AA, Patel VM et al (2013) *Rare pathogenic variants in IL36RN underlie a spectrum of psoriasis-associated pustular phenotypes*. The Journal of investigative dermatology 133(5): 1366.
15. Sugiura K (2014) *The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants*. Journal of dermatological science 74(3): 187-192.
16. Sugiura K, Muto M, Akiyama M (2014) *CARD14 c.526G>C (p.Asp176His) is a significant risk factor for generalized pustular psoriasis with psoriasis vulgaris in the Japanese cohort*. J Invest Dermatol 134(6): 1755-1757.
17. Sugiura K, Takemoto A, Yamaguchi M et al (2013) *The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist*. Journal of Investigative Dermatology 133(11): 2514-2521.
18. Tauber M, Bal E, Pei XY et al (2016) *IL36RN mutations affect protein expression and function: A basis for genotype-phenotype correlation in pustular diseases*. J Invest Dermatol 136(9): 1811-1819.