

Mối liên quan giữa đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* với một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh vẩy nến thể mủ ở Việt Nam

Association of *IL36RN* and *CARD14* mutations with some clinical manifestations in patients with pustular psoriasis in Vietnam

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

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

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát mối liên quan giữa đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* với một số đặc điểm lâm sàng của bệnh vẩy nến thể mủ. **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 được thu thập bệnh sử và khám lâm sàng, sau đó 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:** Kiểu đột biến c.115+6T>C (*IL36RN*) có liên quan với các trường hợp vẩy nến đơn thuần. Tỷ lệ tiền sử vẩy nến mảng ở nhóm *CARD14* đơn thuần cao hơn 2 nhóm *IL36RN* đơn thuần và *IL36RN + CARD14*. Hai kiểu đột biến c.115+6T>C và c.227C>T (*IL36RN*) có liên quan với triệu chứng sốt $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. c.115+6T>C có liên quan với triệu chứng lưỡi bản đồ. **Kết luận:** Các kiểu đột biến của gen *IL36RN* cho thấy mối liên quan với một số triệu chứng lâm sàng của vẩy nến thể mủ như: Tiền sử vẩy nến mảng, sốt $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, lưỡi bản đồ.

Từ khóa: Vẩy nến mủ, đột biến gen, *IL36RN*, *CARD14*, triệu chứng lâm sàng.

Summary

Objective: To investigate the association of the *IL36RN* and *CARD14* mutations with some clinical features of patients with pustular psoriasis. **Subject and method:** A descriptive cross-sectional study included 64 patients with pustular psoriasis at Ho Chi Minh City (HCMC) Dermatology Hospital and Hanoi Central Institute of Dermatology. The patients' history and clinical examination were collected. Blood samples (2ml) were taken for sequencing to identify mutations in the *IL36RN* and *CARD14* genes at the Center for Molecular Biomedicine, University of Medicine and Pharmacy at HCMC. **Result:** The c.115+6T>C variant (*IL36RN*) was associated with pustular psoriasis alone. The rate of history of psoriasis vulgaris in the *CARD14* alone group was higher than the *IL36RN* alone and the *IL36RN + CARD14* group. Two variants c.115+6T>C and c.227C>T (*IL36RN*) were associated with fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$. c.115+6T>C was associated with geographic tongue. **Conclusion:** Mutation of *IL36RN* were associated with some clinical symptoms of pustular psoriasis: History of psoriasis vulgaris, fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, geographic tongue.

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

Ngày nhận bài: 09/1/2022, ngày chấp nhận đăng: 18/01/2022

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 bệnh lý có biểu hiện lâm sàng khá đa dạng. Một số trường hợp diễn tiến mạn tính và khu trú. Tuy nhiên, cũng có nhiều trường hợp bệnh diễn tiến nặng nề với biểu hiện mụn mủ lan tỏa toàn thân, tiến triển nhanh thành phát ban mụn mủ cấp tính, cùng với các triệu chứng lâm sàng nặng nề như sốt cao, đỏ da toàn thân, đau rát, phù nề..., thậm chí có thể đe dọa tính mạng bệnh nhân [8]. Yếu tố di truyền và đột biến gen có thể đóng vai trò quan trọng liên quan đến nguy cơ xuất hiện các triệu chứng nặng của bệnh. Gần đây, hai đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* đã cho thấy vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của vảy nến mủ [8], [1]. Việc nghiên cứu mối liên quan giữa 2 đột biến gen này với các biểu hiện lâm sàng của bệnh sẽ giúp làm rõ hơn các vai trò của yếu tố di truyền liên quan đến các biểu hiện lâm sàng nặng của bệnh [2]. Từ đó giúp cho các bác sĩ có hướng tiếp cận điều trị phù hợp hơn cho từng bệnh nhân. Theo tìm hiểu của chúng tôi, hiện nay tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về vấn đề này. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Khảo sát mối liên quan giữa đột biến gen IL36RN và CARD14 với một số đặc điểm lâm sàng 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 Trung ương và bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 10/2019 đến tháng 10/2020.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Bệnh nhân thỏa 1 trong 2 tiêu chuẩn chẩn đoán vảy nến mủ của Hội đồng thuận châu Âu (ERASPEN) năm 2017 [7] hoặc của Hội Da liễu Nhật Bản năm 2018 [1].

Bệnh nhân được phân loại độ nặng thành 3 nhóm (nhẹ, trung bình, nặng) dựa trên tiêu chuẩn của Hội Da liễu Nhật Bản năm 2018 [1].

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Các bệnh nhân thỏa 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 có phân tích.

2.2.2. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu thuận tiện.

2.2.3. Phương pháp tiến hành

Các bệnh nhân thỏa các điều kiện trên sẽ được giải thích về cách thức tiến hành nghiên cứu và ký vào biên bản đồng ý tham gia. 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 để thu thập các thông tin: Tuổi, giới, tiền sử bản thân và gia đình, tuổi khởi phát, các yếu tố khởi phát... Thăm khám lâm sàng để xác định các triệu chứng nặng liên quan đến vảy nến mủ: Ngứa, đau rát, mệt mỏi, sốt, ớn lạnh, đỏ da toàn thân, đau khớp, lưỡi bản đồ, tổn thương móng, tổn thương niêm mạc, mụn mủ ở lòng bàn tay-bàn chân, mụn mủ ở đầu ngón. Xác định mức độ tổn thương của các triệu chứng liên quan đến mức độ nặng của bệnh: Ban đỏ da, mụn mủ da, phù nề da, nhiệt độ cơ thể... Sau đó, nghiên cứu viên tiến hành chụp hình tổn thương da niêm mạc của bệnh nhân để đối chiếu. Đồng thời thu thập 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

xác định 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 mã 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 (Qiagen, 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 v.5.5, từ đó phát hiện các đột biến gen nếu có.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu

3.2. Mối liên quan giữa các đột biến gen với một số đặc điểm lâm sàng

3.2.1. Các yếu tố dịch tễ

Bảng 1. Đặc điểm các yếu tố dịch tễ ở 3 nhóm đột biến gen: *IL36RN*, *CARD14* và *IL36RN+CARD14*

Nhóm	<i>IL36RN</i> (n = 10)	<i>CARD14</i> (n = 28)	<i>IL36RN + CARD14</i> (n = 22)	p-value
Tuổi	43,9 ± 22,97	34,71 ± 17,65	35,82 ± 17,69	0,4*
Giới (nam/nữ)	6/4	13/15	8/14	0,45**
Tuổi khởi phát	32,36 ± 21,9	29,27 ± 15,91	25,31 ± 16,83	0,528*

*Kiểm định One Way ANOVA, **Kiểm định χ^2

Nhận xét: Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận mối liên quan giữa các đột biến của gen *IL36RN* và *CARD14* với các yếu tố dịch tễ của vảy nến mủ như: Tuổi trung bình, giới tính, tuổi khởi phát.

3.2.2. Tiền sử vảy nến mảng

Bảng 2. Đột biến gen *IL36RN* và tiền sử bản thân vảy nến mảng

Tiền sử vảy nến mảng	Đột biến gen <i>IL36RN</i>		p-value
	Không	Có	
Không	9	21	=0,003
Có	23	11	

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

3. Kết quả

Trong khoảng 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. Các đột biến gen được ghi nhận trong nghiên cứu

Tỷ lệ mang đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* như sau: Không có đột biến nào (6,25%), đột biến *IL36RN* đơn thuần (15,62%), đột biến *CARD14* đơn thuần (43,75%), mang cả 2 đột biến *IL36RN + CARD14* (34,38%). Đột biến gen *IL36RN* được ghi nhận ở 32 bệnh nhân (tỷ lệ 50%). Các kiểu đột biến trên gen *IL36RN* gồm có: c.115+6T>C (45,3%), c.227C>T (17,2%), c.96T>G (3,1%), c.304C>T (1,6%), c.386A>G (1,6%). Trong khi đó, đột biến gen *CARD14* được tìm thấy ở 50/64 bệnh nhân (tỷ lệ 78,1%). Các kiểu đột biến trên gen *CARD14* gồm: c.2458C>T (64%), c.1641C>T (39%), c.1753G>A (28,1%), c.1717G>A (1,6%), c.2113G>A (1,6%).

Tiền sử vảy nến mảng	Đột biến c.115+6T>C (<i>IL36RN</i>)		p-value
	Không	Có	
Không	10	20	=0,001
Có	25	9	

Bảng 2. Đột biến gen *IL36RN* và tiền sử bản thân vảy nến mảng (Tiếp theo)

Tiền sử vảy nến mảng	Đột biến c.227C>T (<i>IL36RN</i>)		p-value
	Không	Có	
Không	23	7	=0,221
Có	30	4	

Nhận xét: Tỷ lệ đột biến gen *IL36RN* ở những bệnh nhân vảy nến mảng không có tiền sử vảy nến mảng (tạm gọi là nhóm vảy nến mảng đơn thuần) thì cao hơn ý nghĩa so với những bệnh nhân vảy nến mảng có tiền sử vảy nến mảng (kiểm định χ^2 , $p<0,05$). Khi xem xét cụ thể những kiểu đột biến của gen *IL36RN*, chúng tôi nhận thấy chỉ có kiểu đột biến c.115+6T>C là có liên quan với tiền sử vảy nến mảng ($p<0,05$), còn đột biến c.227C>T thì không có liên quan với tiền sử vảy nến mảng ($p>0,05$).

Bảng 3. Tiền sử vảy nến mảng ở 3 nhóm đột biến gen: *IL36RN*, *CARD14*, *IL36RN* + *CARD14*

Tiền sử vảy nến mảng	<i>IL36RN</i>	<i>CARD14</i>	<i>IL36RN</i> + <i>CARD14</i>	p-value
Không	7	8	14	=0,016
Có	3	20	8	

Nhận xét: Tỷ lệ 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* (kiểm định χ^2 , $p<0,05$).

3.2.3. Triệu chứng cơ năng

Bảng 4. Đặc điểm các triệu chứng cơ năng ở 3 nhóm đột biến gen: *IL36RN*, *CARD14*, *IL36RN* + *CARD14*

Triệu chứng lâm sàng	<i>IL36RN</i> (n = 10)	<i>CARD14</i> (n = 28)	<i>IL36RN</i> + <i>CARD14</i> (n = 22)	p-value
Ngứa (không/có)	6/4	16/12	9/13	0,442**
Đau rát (không/có)	1/9	7/21	7/15	0,418**
Mệt mỏi (không/có)	6/4	20/8	17/5	0,603**
Ớn lạnh (không/có)	3/7	13/15	11/11	0,561**

Nhận xét: Các đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* không cho thấy có liên quan với các triệu chứng: Ngứa, đau rát, mệt mỏi, ớn lạnh ($p>0,05$).

3.2.4. Triệu chứng thực thể

Những triệu chứng thực thể khác thì chưa thấy có mối liên quan với đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* ($p>0,05$). Chỉ có triệu chứng sốt là cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với các đột biến của gen *IL36RN*.

Bảng 5. Triệu chứng sốt và các đột biến gen c.115+6T>C và c.227C>T

Nhiệt độ cơ thể (°C)	Đột biến c.115+6T>C (<i>IL36RN</i>)		p-value
	Không	Có	
< 38,5	32	20	=0,022

$\geq 38,5$	3	9	
Nhiệt độ cơ thể (°C)	Đột biến c.227C>T (<i>IL36RN</i>)		p-value
	Không	Có	
< 38,5	46	6	=0,025
$\geq 38,5$	7	5	

Nhận xét: Khi xem xét các kiểu đột biến nhỏ của từng gen, chúng tôi nhận thấy: 2 kiểu đột biến c.115+6T>C và c.227C>T đều có liên quan với triệu chứng sốt cao $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ (kiểm định χ^2 , $p < 0,05$).

3.2.5. Độ nặng tổn thương da (ban đỏ, mụn mủ, phù nề)

Bảng 1. Mức độ tổn thương da ở 3 nhóm đột biến gen: *IL36RN*, *CARD14*, *IL36RN + CARD14*

Triệu chứng phân độ nặng	<i>IL36RN</i> (n = 10)	<i>CARD14</i> (n = 28)	<i>IL36RN + CARD14</i> (n = 22)	p-value
Ban đỏ da (trung bình/nặng)	3/7	14/14	14/8	0,205**
Mụn mủ (trung bình/nặng)	5/5	13/15	13/9	0,669**
Phù nề da (trung bình/nặng)	6/4	13/15	13/9	0,604**

**kiểm định χ^2

Nhận xét: Mức độ các tổn thương ở da không cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê với đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* ($p > 0,05$).

3.2.6. Lưỡi bản đồ

Bảng 2. Triệu chứng lưỡi bản đồ ở bệnh nhân có và không có đột biến c.115+6T>C

Triệu chứng lưỡi bản đồ	Đột biến c.115+6T>C (<i>IL36RN</i>)		p-value
	Không	Có	
Không	27	15	=0,033
Có	8	14	

Nhận xét: Tỷ lệ triệu chứng lưỡi bản đồ cao hơn ý nghĩa ở những bệnh nhân mang kiểu đột biến c.115+6T>C của gen *IL36RN* ($p < 0,05$).

4. Bàn luận

4.1. Các yếu tố dịch tễ

Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận mối liên quan nào giữa các đột biến gen *IL36RN* và *CARD14* với các yếu tố tuổi, giới, tuổi khởi phát của bệnh nhân. Nhiều nghiên cứu khác trên thế giới cũng cho kết quả tương tự [4]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác lại ghi nhận đột biến gen *IL36RN* có liên quan với tuổi khởi phát bệnh sớm hơn [12]. Chúng tôi cho rằng tuổi khởi phát trong vẩy nến mủ không hoàn toàn phụ thuộc vào đột biến gen mà còn phụ thuộc vào các yếu tố khởi phát từ môi trường bên ngoài. Việc nhận biết, hạn chế và phòng

ngừa các nhân tố này cho bệnh nhân là hết sức quan trọng.

4.2. Tiền sử vẩy nến mảng

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đột biến gen *IL36RN* ở nhóm vẩy nến mủ đơn thuần cao hơn hẳn nhóm vẩy nến mủ đi kèm vẩy nến mảng. Kết quả này khá tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới [4], [10]. Nghiên cứu của Sugiura cũng cho thấy tỷ lệ đột biến gen *IL36RN* ở nhóm vẩy nến mủ đơn thuần cao hơn hẳn nhóm vẩy nến mủ có tiền sử vẩy nến mảng. Tác giả còn cho rằng vẩy nến mủ đơn thuần có thể là một nhóm bệnh lý riêng, khác biệt về di truyền so với nhóm vẩy nến mủ tiền sử vẩy nến mảng [10]. Đặc biệt, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận chỉ có kiểu đột biến c.115+6T>C của gen *IL36RN* là có liên quan với vẩy nến mủ đơn thuần, trong khi kiểu đột biến c.227C>T

thì không. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của tác giả Zhongtao Li [5]. Do đó, chúng tôi cho rằng đột biến gen *IL36RN* có thể có liên quan mật thiết với các trường hợp vảy nến mụn đơn thuần.

Trong khi đó, cơ chế bệnh sinh của những trường hợp vảy nến mụn có tiền sử vảy nến mảng có thể liên quan đến gen *CARD14*. Một số nghiên cứu đã đề cập đột biến gen *CARD14* có thể có mối liên quan nhiều hơn với các trường hợp bệnh nhân vảy nến mụn có tiền sử vảy nến mảng (tạm gọi là nhóm vảy nến mụn + vảy nến mảng). Nghiên cứu của Sugiura và cộng sự phát hiện đột biến gen *CARD14* trên 19 bệnh nhân vảy nến mụn + vảy nến mảng với tỷ lệ 21,1%, trong khi đó tỷ lệ này ở 100 người thuộc nhóm chứng chỉ là 3% ($p < 0,05$) [9]. Chúng tôi cũng nhận thấy đột biến gen *CARD14* đơn thuần có thể có liên quan mật thiết với các trường hợp vảy nến mụn tiền sử vảy nến mảng, thể hiện qua việc nhóm mang đột biến gen *CARD14* đơn thuần có tỉ lệ tiền sử vảy nến mảng cao hơn hẳn so với 2 nhóm *IL36RN* đơn thuần và *IL36RN* + *CARD14*.

4.3. Các triệu chứng lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đột biến gen *IL36RN* không có mối liên quan với các triệu chứng cơ năng: ngứa, đau rát, mệt mỏi, ớn lạnh. Trong hầu hết các y văn hiện nay mà chúng tôi tìm được, không thấy đề cập đến các triệu chứng cơ năng này cũng như mối liên quan của chúng với đột biến gen *IL36RN*. Qua nghiên cứu này, chúng tôi cũng nhận thấy đột biến gen *IL36RN* không có mối tương quan với các triệu chứng cơ năng kể trên.

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 $\geq 38,5^\circ\text{C}$, lưỡi bản đồ. Trước đây một số y văn cho rằng sốt là triệu chứng luôn xuất hiện trong vảy nến mụn, nhất là trong các trường hợp vảy nến thể mụn lan tỏa toàn thân. Tuy nhiên, trên thực tế không phải tất cả bệnh nhân vảy nến mụn đều xuất hiện triệu chứng sốt. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng tỷ lệ xuất hiện triệu chứng sốt khoảng từ 30 - 50% [3]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các kiểu đột biến c.115+6T>C và c.227C>T có liên quan với triệu chứng sốt $\geq 38,5^\circ\text{C}$.

Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Hussain ghi nhận những người mang đột biến *IL36RN* có triệu chứng viêm hệ thống như sốt $> 38^\circ\text{C}$ và tăng bạch cầu ($p < 0,001$) [2]. Như vậy, có thể thấy rằng những bệnh nhân vảy nến mụn có đột biến gen *IL36RN* thì khả năng biểu hiện triệu chứng sốt cao $\geq 38,5^\circ\text{C}$ sẽ cao hơn, đây là vấn đề cần lưu ý trong quá trình điều trị cho bệnh nhân.

Lưỡi bản đồ là một biểu hiện tổn thương viêm ở niêm mạc lưỡi, có thể xuất hiện đơn độc hoặc là tổn thương đi kèm trong một số bệnh như vảy nến mụn, vảy nến mảng, đái tháo đường... Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có mối liên quan giữa tổn thương lưỡi bản đồ của bệnh nhân vảy nến mụn với kiểu đột biến c.115+6T>C của đột biến gen *IL36RN* ($p < 0,05$). Kết quả này cũng khá tương đồng với các y văn trên thế giới. Nghiên cứu của Liang thực hiện trên 56 bệnh nhân vảy nến mụn cũng ghi nhận sự khác biệt trong tỷ lệ đột biến gen *IL36RN* giữa 2 nhóm bệnh nhân vảy nến mụn có kèm và không kèm biểu hiện lưỡi bản đồ ($p < 0,001$) [6]. Ngoài ra, trong nghiên cứu này các tác giả cũng đồng thời ghi nhận có mối liên quan giữa đột biến gen *IL36RN* với tổn thương lưỡi bản đồ đơn độc (không có kèm vảy nến mụn hoặc bệnh lý khác). Từ đó, các tác giả đề xuất rằng lưỡi bản đồ có thể là một biểu hiện lâm sàng hoặc là một thể lâm sàng khu trú của vảy nến mụn có đột biến gen *IL36RN*.

Trong hầu hết các y văn hiện nay mà chúng tôi tìm được, không thấy đề cập đến các triệu chứng cơ năng và thực thể cũng như mối liên quan của chúng với đột biến gen *CARD14*. Nghiên cứu của chúng tôi cũng nhận thấy đột biến gen *CARD14* không có mối tương quan với các triệu chứng lâm sàng về cơ năng và thực thể ở bệnh nhân vảy nến mụn.

5. Kết luận

Các đột biến trên gen *IL36RN* cho thấy có mối liên với một số biểu hiện lâm sàng ở bệnh nhân thể mụn như: Tiền sử vảy nến mảng, sốt $\geq 38,5^\circ\text{C}$, lưỡi bản đồ. Các đột biến trên gen *CARD14* chưa cho thấy mối liên quan với các triệu chứng lâm sàng trong nghiên cứu. Việc tầm soát các đột biến gen thường gặp và có khả năng gây các triệu chứng

nặng trong vảy nến mủ ở Việt Nam sẽ giúp các bác sĩ lâm sàng đánh giá và tiên lượng tốt hơn cho bệnh nhân.

Tài liệu tham khảo

1. 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.
2. Hussain S, Berki DM, Choon SE et al (2015) *IL36RN mutations define a severe autoinflammatory phenotype of generalized pustular psoriasis*. Journal of Allergy and Clinical Immunology 135(4): 1067-1070.
3. Jin H, Cho HH, Kim WJ et al (2015) *Clinical features and course of generalized pustular psoriasis in Korea*. The Journal of dermatology 42(7): 674-678.
4. Li X, Chen M, Fu X et al (2014) *Mutation analysis of the IL36RN gene in Chinese patients with generalized pustular psoriasis with/without psoriasis vulgaris*. J Dermatol Sci 76(2): 132-138.
5. Li Z, Yang Q, Wang S (2018) *Genetic polymorphism of IL36RN in Han patients with generalized pustular psoriasis in Sichuan region of China: A casecontrol study*. Medicine 97(31).
6. Liang J, Huang P, Li H et al (2017) *Mutations in IL36RN are associated with geographic tongue*. Human genetics 136(2): 241-252.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Zhu T, Jin H, Shu D et al (2018) *Association of IL36RN mutations with clinical features, therapeutic response to acitretin, and frequency of recurrence in patients with generalized pustular psoriasis*. Eur J Dermatol 28(2): 217-224.