

Xác định nồng độ kẽm, đồng, canxi trong huyết thanh và mối liên quan với lâm sàng ở bệnh nhân vẩy nến mụn mủ toàn thân

The study of serum zinc, copper, calcium levels and the clinical relevance in patients with generalized pustular psoriasis

Nguyễn Thị Quỳnh Trang*, Đặng Văn Em*,
Lê Huyền My**

*Viện Nghiên cứu Khoa học Y dược lâm sàng
108,

**Bệnh viện Da liễu Trung ương

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá nồng độ kẽm, đồng, canxi huyết thanh ở bệnh nhân vẩy nến mụn mủ toàn thân. Xác định mối liên quan giữa nồng độ kẽm, đồng, canxi huyết thanh với lâm sàng ở bệnh nhân vẩy nến mụn mủ toàn thân. **Đối tượng và phương pháp:** 49 bệnh nhân vẩy nến mụn mủ toàn thân khám tại Bệnh viện Da liễu Trung ương thời gian từ tháng 07/2019 đến tháng 04/2020, 49 người khỏe mạnh nhóm chứng với tỉ lệ 1:1 về tuổi, giới. Nghiên cứu mô tả, cắt ngang, có nhóm đối chứng. **Kết quả:** Nồng độ kẽm huyết thanh: $0,85 \pm 0,27\text{mg/l}$ thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p < 0,001$). Nồng độ đồng huyết thanh: $1,32 \pm 0,26\text{mg/l}$, tăng có ý nghĩa ($p < 0,001$) so với nhóm chứng. Nồng độ canxi huyết thanh: $109,49 \pm 11,15\text{mg/l}$ không khác biệt so với nhóm chứng ($p > 0,05$). Không có mối liên quan giữa nồng độ kẽm, đồng, canxi với tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, mức độ bệnh ở bệnh nhân vẩy nến mụn mủ toàn thân. **Kết luận:** Ở bệnh nhân vẩy nến mụn mủ toàn thân, nồng độ kẽm huyết thanh giảm, nồng độ đồng tăng, trong khi nồng độ canxi giảm không có ý nghĩa và không thấy mối liên quan giữa nồng độ các chất này với các yếu tố lâm sàng: Tuổi, giới, thời gian mắc bệnh và mức độ bệnh.

Từ khóa: Vẩy nến mụn mủ toàn thân, đồng, kẽm, canxi.

Summary

Objective: To evaluate serum zinc, copper, and calcium levels in patients with generalized pustular psoriasis. To determine the relevance between these substance levels in the blood and some clinical features in generalized pustular psoriasis patients. **Subject and method:** 49 patients with generalized pustular psoriasis examined at the Central Dermatology Hospital from 07/2019 to 04/2020 and 49 healthy control groups with a ratio of 1:1 in terms of age and gender. A descriptive, cross-sectional, controlled study. **Result:** The serum zinc was $0.85 \pm 0.27\text{mg/l}$ which was significantly lower than the control group ($p < 0.001$). The serum copper was $1.32 \pm 0.26\text{mg/l}$ so there was a significant increase compared to the control group ($p < 0.001$). The serum calcium with the value $109.49 \pm 11.15\text{mg/l}$ did not differ from the control group ($p > 0.05$). There was no relationship between the levels of serum zinc, copper, and calcium with age, gender, the duration of illness, and the disease severity of patients with

Ngày nhận bài: 04/01/2021, ngày chấp nhận đăng: 20/01/2021

Người phản hồi: Nguyễn Thị Quỳnh Trang, Email: quynhtrangd1108@gmail.com - Viện NCKHYD lâm sàng 108

generalized pustular psoriasis. *Conclusion:* In patients with generalized pustular psoriasis, there was a decrease of serum zinc level, an increase of serum copper level, and an insignificant decrease of serum calcium level. No association between these serum levels and clinical factors including age, gender, duration of illness, and severity of the disease was observed.

Keywords: Generalized pustular psoriasis, zinc, copper, calcium.

1. Đặt vấn đề

Vảy nến mụn mủ (pustular psoriasis) là một thể nặng, ít gặp của vảy nến. Biểu hiện lâm sàng của vảy nến mụn mủ có thể khu trú ở lòng bàn tay, bàn chân, đầu chi hay lan tỏa toàn thân. Vảy nến mụn mủ toàn thân (VNMMTT) được Leopold Von Zumbusch mô tả lần đầu năm 1910 với biểu hiện khởi phát cấp tính, đột ngột với đợt sốt trước đó cùng tổn thương mụn mủ nông ở da với đặc điểm: Kích thước 2 - 5mm, vô khuẩn trên nền da đỏ thẫm bong vảy, tập trung thành đám gọi là "hồ mủ"; mụn mủ khô thành vảy và bong thành từng mảng sau 24 - 48 giờ. Bệnh thường nặng nề khi đi kèm với triệu chứng toàn thân như sốt, rối loạn nước - điện giải, nhiễm trùng thứ phát, hạ canxi máu. Đồng, kẽm, canxi là các yếu tố đóng vai trò quan trọng trong quá trình miễn dịch, tăng sinh và biệt hóa tế bào sừng, đã được nghiên cứu và chứng minh là có liên quan đến bệnh vảy nến thông thường (VNTT). Tuy vậy, ở bệnh nhân vảy nến mụn mủ toàn thân chưa có những nghiên cứu đánh giá về nồng độ các chất trên và mối liên quan đến bệnh. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Đánh giá nồng độ kẽm, đồng, canxi ở bệnh nhân vảy nến mụn mủ toàn thân và mối liên quan đến lâm sàng ở những bệnh nhân này.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

49 bệnh nhân vảy nến mụn mủ toàn thân, chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Hội Da liễu Nhật Bản năm 2018 [1], thời gian từ tháng 7/2019 đến tháng 4/2020, tại Bệnh viện Da liễu Trung ương, loại trừ những trường hợp có bệnh kèm theo gây mất đồng, kẽm, canxi (trúng cá, viêm da dầu, tiêu chảy kéo dài,

suy tuyến cận giáp...), hoặc những trường hợp sử dụng thuốc ảnh hưởng đến nồng độ các chất nghiên cứu (thuốc lợi tiểu, thuốc bổ sung đồng, kẽm, canxi) trong vòng 1 tháng.

Nhóm chứng gồm 49 người khỏe mạnh, tương đồng về tuổi giới với nhóm nghiên cứu, lấy theo tỷ lệ 1:1.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, cắt ngang, có so sánh nhóm đối chứng.

Vật liệu nghiên cứu

Máy quang phổ hấp thụ nguyên tử ngọn lửa 240FS-AA (Agilent-USA). Nơi tiến hành: Khoa Sinh hóa, Viện 69, Bộ Tư lệnh bảo vệ Lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh.

Các chỉ tiêu nghiên cứu

Nồng độ đồng, kẽm, canxi của bệnh nhân vảy nến mụn mủ toàn thân và của nhóm chứng. So sánh nồng độ giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. Các yếu tố lâm sàng liên quan đến nồng độ đồng, kẽm, canxi của nhóm bệnh: Tuổi, thời gian bị bệnh, giới tính, yếu tố khởi phát, mức độ bệnh...

2.3. Xử lý số liệu

Phần mềm SPSS 20.0.

Kiểm định biến định tính dùng test Khi bình phương (χ^2), kiểm định Student nếu phân phối chuẩn, kiểm định Mann-Whitney U nếu không là phân phối chuẩn. So sánh 3 trung bình trở lên sử dụng kiểm định ANOVA. Khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Kết quả

Bảng 1. So sánh nồng độ kẽm, đồng, canxi huyết thanh ở bệnh nhân VNMMTT với nhóm chứng (n = 49)

	Nhóm bệnh (n = 49)	Nhóm chứng (n = 49)	p
Nồng độ kẽm (mg/l)	$0,85 \pm 0,27$	$1,18 \pm 0,36$	<0,001
Nồng độ đồng (mg/l)	$1,32 \pm 0,26$	$0,93 \pm 0,17$	<0,001
Nồng độ canxi (mg/l)	$109,49 \pm 11,15$	$111,83 \pm 17,2$	>0,05

Nhận xét: Nồng độ kẽm giảm, nồng độ đồng tăng ở nhóm bệnh so với nhóm chứng ($p < 0,001$), nồng độ canxi giảm không khác biệt ở nhóm bệnh so với nhóm chứng ($p > 0,05$).

Bảng 2. Mối liên quan giữa nồng độ kẽm với một số yếu tố lâm sàng (n = 49)

Yếu tố lâm sàng		n	Nồng độ kẽm (mg/dl)	p
Nhóm tuổi	≤ 19 tuổi	9	$0,81 \pm 0,19$	0,554
	20 - 29	7	$0,78 \pm 0,18$	
	30 - 39	9	$0,75 \pm 0,29$	
	40 - 49	6	$0,88 \pm 0,35$	
	50 - 59	4	$1,00 \pm 0,29$	
	≥ 60	14	$0,92 \pm 0,31$	
Giới	Nam	25	$0,82 \pm 0,28$	0,408
	Nữ	24	$0,88 \pm 0,26$	
Thời gian mắc bệnh (năm)	< 1	4	$0,99 \pm 0,24$	0,821
	1 - 5	23	$0,83 \pm 0,31$	
	6 - 10	9	$0,80 \pm 0,29$	
	11 - 20	8	$0,84 \pm 0,26$	
	> 20	5	$0,90 \pm 0,15$	
Mức độ bệnh	Nhẹ	5	$0,85 \pm 0,41$	0,207
	Vừa	16	$0,94 \pm 0,31$	
	Nặng	28	$0,79 \pm 0,21$	

Nhận xét: Nồng độ kẽm huyết thanh không khác biệt giữa các nhóm tuổi, giới, thời gian mắc bệnh và mức độ bệnh ($p > 0,05$).

Bảng 3. Mối liên quan giữa nồng độ đồng với một số yếu tố lâm sàng (n = 49)

Yếu tố lâm sàng		n	Nồng độ đồng (mg/dl)	p
Nhóm tuổi	≤ 19 tuổi	9	$1,40 \pm 0,24$	0,404
	20 - 29	7	$1,33 \pm 0,41$	
	30 - 39	9	$1,24 \pm 0,14$	
	40 - 49	6	$1,29 \pm 0,15$	

	50 - 59	4	1,54 ± 0,22	
	≥ 60	14	1,28 ± 0,28	

Bảng 3. Mối liên quan giữa nồng độ đồng với một số yếu tố lâm sàng (n = 49) (Tiếp theo)

Yếu tố lâm sàng		n	Nồng độ đồng (mg/dl)	p
Giới	Nam	25	1,30 ± 0,23	0,48
	Nữ	24	1,35 ± 0,29	
Thời gian mắc bệnh (năm)	< 1	4	1,38 ± 0,36	0,264
	1 - 5	23	1,28 ± 0,21	
	6 - 10	9	1,48 ± 0,32	
	11 - 20	8	1,23 ± 0,16	
	> 20	5	1,38 ± 0,37	
Mức độ bệnh	Nhẹ	5	1,31 ± 0,43	0,941
	Vừa	16	1,34 ± 0,2	
	Nặng	28	1,32 ± 0,27	

Nhận xét: Nồng độ đồng huyết thanh không khác biệt giữa các nhóm tuổi, giới, thời gian mắc bệnh và mức độ bệnh ($p > 0,05$).

Bảng 4. Mối liên quan giữa nồng độ canxi với một số yếu tố lâm sàng (n = 49)

Yếu tố lâm sàng		n	Nồng độ canxi (mg/dl)	p
Nhóm tuổi	≤ 19	9	111,6 ± 13,66	0,051
	20 - 29	7	118,03 ± 12,33	
	30 - 39	9	108,89 ± 5,19	
	40 - 49	6	108,05 ± 2,84	
	50 - 59	4	115,83 ± 10,11	
	≥ 60	14	103,05 ± 11,4	
Giới	Nam	25	109,29 ± 9,54	0,902
	Nữ	24	109,69 ± 12,82	
Thời gian mắc bệnh (năm)	< 1	4	106,7 ± 22,5	0,423
	1 - 5	23	110,05 ± 9,01	
	6 - 10	9	105,81 ± 14,26	
	11 - 20	8	108,4 ± 4,9	
	> 20	5	117,52 ± 9,74	
Mức độ bệnh	Nhẹ	5	110,5 ± 9,53	0,796
	Vừa	16	110,8 ± 9,7	
	Nặng	28	108,5 ± 12,36	

Nhận xét: Nồng độ canxi huyết thanh không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi, giới, thời gian mắc bệnh và mức độ bệnh ($p > 0,05$).

4. Bàn luận

Kẽm, đồng, canxi là những nguyên tố thiết yếu của cơ thể. Sự bất thường nồng độ các nguyên tố

này đã được nghiên cứu trong nhiều bệnh lý đặc biệt là các bệnh về da. Kẽm đóng vai trò là coenzyme cho ADN và ARN polymerase và sự tăng sinh tế bào sừng quá mức ở da tổn thương vảy nến. Bên cạnh đó kẽm rất cần thiết với chức năng miễn dịch của tế bào, kẽm tham gia vào quá trình trưởng thành của tế bào đuôi gai [2]. Đồng huyết thanh liên

kết với $\alpha 2$ globulin và thúc đẩy sự hình thành protein ceruloplasmin, có liên quan đến việc thanh thải các gốc tự do quá mức ở bệnh nhân bị bệnh vẩy nến [3]. Canxi đóng vai trò quan trọng trong quá trình biệt hóa tế bào sừng, hình thành hàng rào bảo vệ da và cân bằng nội môi [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ kẽm huyết thanh ở nhóm bệnh nhân VNMMTT là $0,85 \pm 0,27\text{mg/l}$ giảm rõ rệt so với nhóm đối chứng khỏe mạnh $1,18 \pm 0,36\text{mg/l}$. Bên cạnh đó, nồng độ đồng ở bệnh nhân VNMMTT là $1,32 \pm 0,26\text{mg/l}$ tăng rõ rệt so với nhóm đối chứng là $0,93 \pm 0,17\text{mg/l}$. Theo Phạm Thị Mỹ Hằng, Đặng Văn Em-2017 xác định nồng độ kẽm trong huyết thanh của 52 bệnh nhân vẩy nến thông thường và 31 người khỏe cho thấy nồng độ kẽm huyết thanh bệnh nhân vẩy nến thông thường ($1,44 \pm 0,37\text{mg/l}$) giảm rõ rệt so với nhóm người khỏe ($2,081 \pm 0,698\text{mg/l}$), nồng độ đồng huyết thanh bệnh nhân vẩy nến thông thường ($1,773 \pm 0,389\text{mg/l}$) tăng rõ rệt so với nhóm người khỏe ($0,948 \pm 0,409\text{mg/l}$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của Gousia S-2015, Nigam PK-2005 trên bệnh nhân VNTT cũng chỉ ra trên bệnh nhân VNTT nồng độ kẽm huyết thanh giảm, nồng độ đồng tăng. Theo một nghiên cứu gần nhất năm 2019 của Li Len và cộng sự phân tích gộp 15 nghiên cứu trước đó về nồng độ kẽm ở 1324 bệnh nhân bị bệnh vẩy nến và 1324 đối chứng khỏe mạnh. So với nhóm đối chứng nồng độ kẽm huyết thanh giảm, nồng độ đồng tăng đáng kể ($p < 0,0001$) ở bệnh nhân bị bệnh vẩy nến. Các nghiên cứu đã xác định rằng kẽm tác động đến bệnh vẩy nến bằng cách điều chỉnh quá trình sừng hóa ở biểu mô, chức năng miễn dịch và chức năng của enzym. Sự tăng sinh quá mức của tế bào sừng liên quan đến bệnh vẩy nến tiêu thụ một lượng lớn kẽm, có thể dẫn đến giảm nồng độ kẽm trong huyết thanh. Trong bệnh VNMMTT với tổn thương cơ bản là các mụn mủ tập trung thành hồ mủ trên nền ban đỏ, sau 24 - 48 giờ mụn mủ khô thành vảy rồi bong thành từng mảng. Việc hình thành mụn mủ, rồi bong da sẽ kéo theo một lượng kẽm trong da bị mất đi, làm giảm nồng độ kẽm trong huyết thanh. Kẽm là một thành phần thiết yếu của các enzym liên quan đến chống oxy hóa và là nguyên tố cần thiết đóng vai trò trong quá trình biệt hóa, trưởng thành, hoạt hóa và truyền tín hiệu của

tế bào T. Nồng độ kẽm trong huyết thanh thấp dẫn đến giảm các hoạt động của enzym liên quan đến chống oxy hóa và rối loạn chức năng miễn dịch tế bào. Bệnh nhân có nồng độ kẽm trong huyết thanh thấp dễ bị nhiễm vi rút và vi khuẩn hơn, có thể gây ra những thay đổi bất thường trên da và kích hoạt bệnh vẩy nến. Do đó, bổ sung kẽm qua đường uống có thể là một liệu pháp hỗ trợ cho bệnh vẩy nến nói chung và VNMMTT nói riêng. Đồng trong huyết thanh chủ yếu liên kết với ceruloplasmin trong huyết thanh. Ceruloplasmin là một enzym đa chức năng duy trì cân bằng nội môi của đồng. Gần đây, người ta đã xác định rằng ceruloplasmin là một protein phản ứng viêm cấp tính có khả năng loại bỏ các gốc tự do, do đó loại bỏ các gốc tự do giải phóng ra chất nền ngoại bào và bảo vệ màng lipid tế bào khỏi tác hại của các gốc tự do. Bệnh vẩy nến là một bệnh viêm da mạn tính với mức độ oxy hóa cao, do đó hoạt động của ceruloplasmin tăng lên. Mức đồng huyết thanh có tương quan thuận với mức ceruloplasmin. Do đó, nồng độ đồng trong huyết thanh cao được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị bệnh vẩy nến.

Nồng độ canxi ở nhóm bệnh nhân VNMMTT là $109,49 \pm 11,15\text{mg/l}$ thấp hơn ở nhóm chứng là $111,83 \pm 17,2\text{mg/l}$. Tuy nhiên, sự khác biệt này là không có ý nghĩa thống kê. Theo nghiên cứu của tác giả Qadim HH-2013 ở 98 trường hợp nhập viện với bệnh vẩy nến được so sánh với 100 bệnh nhân nhập viện do các bệnh khác phù hợp với độ tuổi và giới tính. Trong số 98 bệnh nhân bị bệnh vẩy nến có 37,2% bị hạ canxi máu và 63,7% có canxi huyết thanh bình thường, không có tăng canxi máu [5]. Tác giả cũng đã đưa ra kết luận rằng đối với bệnh nhân vẩy nến, hạ canxi máu là yếu tố nguy cơ đáng kể và họ đề nghị bổ sung thực phẩm giàu canxi cho bệnh nhân vẩy nến. Sunil Chaudhari và Sushil Rathi đã nghiên cứu 80 bệnh nhân vẩy nến từ năm 2015 đến năm 2017 so sánh với nhóm đối chứng cho kết quả nồng độ canxi ở nhóm bệnh nhân vẩy nến $8,97 \pm 0,22\text{mg/dl}$ giảm đáng kể so với nhóm chứng $9,15 \pm 0,20\text{mg/dl}$ ($p < 0,001$) [6]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không tương đồng với những nghiên cứu về vẩy nến trước đó. Sở dĩ có sự khác biệt là do bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là VNMMTT có thời gian mắc bệnh kéo dài, điều trị thường xuyên

bằng thuốc bôi có chứa calcipotriol và acitretin. Những thuốc này đều có thể làm tăng nồng độ canxi huyết, do đó đa phần kết quả canxi ở thời điểm nghiên cứu đều trong giới hạn bình thường.

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi không có mối liên quan giữa nồng độ kẽm, đồng trong huyết thanh với các yếu tố lâm sàng: Tuổi, giới, thời gian mắc bệnh. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Nigam PK-2005 và của Ala-2013. Vảy nến thể mủ toàn thân được chia làm ba mức độ nhẹ, vừa, nặng dựa trên tổng điểm về các đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm. Nghiên cứu chỉ ra không có mối liên quan giữa mức độ nặng của bệnh và nồng độ kẽm trong huyết thanh. Theo Mohammad Shahidi-Dadras (2012) trên 40 bệnh nhân vảy nến, chia thành 2 nhóm nhẹ và nhóm trung bình-nặng cho thấy nồng độ kẽm, đồng ở nhóm bệnh nhân trung bình-nặng không khác biệt so với nhóm nhẹ [7]. Nồng độ canxi của các nhóm bệnh nhân mức độ nhẹ, vừa, nặng khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$. Theo Sunil Chaudhari-2018, nghiên cứu trên 80 bệnh nhân vảy nến và 80 người khỏe mạnh, nồng độ canxi ở mức độ nhẹ là $9,00 \pm 0,20\text{mg/dl}$, mức độ vừa là $8,93 \pm 0,24\text{mg/dl}$, mức độ nặng là $8,98 \pm 0,22\text{mg/dl}$. Bệnh càng nặng thì nồng độ canxi trong huyết thanh càng giảm. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$ [6]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả của những nghiên cứu trước đó ở vảy nến. Tuy nhiên trong bệnh VNMMTT, theo Theo Guerreiro de Moura và cộng sự báo cáo một trường hợp VNMMTT cấp tính của Von Zumbusch được kích hoạt bởi hạ canxi máu [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 bệnh nhân có nồng độ canxi thấp dưới 90mg/l , đều là 2 bệnh nhân VNMMTT mức độ nặng. Hạ canxi huyết có thể là nguyên nhân hoặc hậu quả của bệnh vảy nến Von Zumbusch. Nhiều nghiên cứu cho rằng vitamin D có vai trò trong quá trình biệt hóa và tăng sinh tế bào của da. Hơn nữa, sự kết dính của tế bào cần những phân tử phụ thuộc vào canxi. Do đó, có những báo cáo chỉ ra một số bệnh nhân suy tuyến cận giáp có thể dẫn đến bệnh vảy nến, bao gồm cả VNMMTT. Stewart và cộng sự đã báo cáo một trường hợp bệnh nhân sau phẫu thuật suy tuyến cận giáp, tình trạng vảy nến mụn mủ Von Zumbusch gây nên bởi tình trạng hạ canxi

máu [9]. Theo Lebwohl và cộng sự nghiên cứu trên 136 bệnh nhân hoàn thành điều trị trong 52 tuần đánh giá hiệu quả của calcitriol mỡ đối với vảy nến thể nhẹ và trung bình đã đưa ra kết luận về sự an toàn, hiệu quả, dung nạp tốt của thuốc đối với quá trình điều trị lâu dài [10].

5. Kết luận

Ở bệnh nhân VNMMTT nồng độ kẽm huyết thanh giảm so với nhóm đối chứng, nồng độ đồng huyết thanh tăng so với nhóm đối chứng. Nồng độ canxi toàn phần trong huyết thanh ở nhóm bệnh nhân VNMMTT không khác biệt so với nhóm đối chứng. Không có mối liên quan giữa nồng độ đồng, kẽm, canxi toàn phần huyết thanh với giới tính, tuổi đời, thời gian mắc và mức độ nặng của bệnh VNMMTT.

Cần tiến hành nghiên cứu so sánh hiệu quả bổ sung kẽm trong điều trị bệnh VNMMTT.

Tài liệu tham khảo

1. Fujita H 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. Ogawa Y et al (2018) *Zinc and skin disorders*. Nutrients 10(2): 199.
3. Yang WL, Wang RL, Zhang YC (1993) *Serum ceruloplasmin and copper levels in psoriasis patients*. Zhongguo Pifu Xingbinxue Zazhi 85(6): 135.
4. Elsholz F et al (2014) *Calcium a central regulator of keratinocyte differentiation in health and disease*. Eur J Dermatol 24(6): 650-661.
5. Qadim HH et al (2013) *Studying the calcium serum level in patients suffering from psoriasis*. Pak J Biol Sci 16(6): 291-294.
6. Chaudhari S, Rathi S (2018) *Correlation of serum calcium levels with severity of psoriasis*. International Journal Of Research In Dermatology 4(4).
7. Shahidi-Dadras M et al (2012) *Trace elements status in psoriasis and their relationship with the severity of the disease*. Iranian Journal of Dermatology 15(2): 38-41.

8. Moura G et al (2015) *A case of acute generalized pustular psoriasis of von Zumbusch triggered by Hypocalcemia*. Case Rep Dermatol 7: 345-351.
9. Stewart AF, Battaglini-Sabetta J, Millstone L (1984) *Hypocalcemia-induced pustular psoriasis of von Zumbusch. New experience with an old syndrome*. Ann Intern Med 100(5): 677-680.
10. Lebwohl M et al (2009) *Calcitriol ointment 3 microg/g is safe and effective over 52 weeks for the treatment of mild to moderate plaque psoriasis*. Cutis 83(4): 205-212.