

Tỷ lệ và mối liên quan kiểu gen, kiểu hình của bệnh dày móng bẩm sinh ở trẻ em

Nguyễn Việt Hà^{1*}, Chu Thị Hà¹, Vũ Văn Quang¹, Lê Hữu Doanh¹

¹Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

*Tác giả liên hệ

Nguyễn Việt Hà
Trường Đại học Y Dược Hải Phòng
Điện thoại: 0966618357
Email: Nvietha@hpmu.edu.vn

Thông tin bài đăng

Ngày nhận bài: 23/09/2024
Ngày phân biên: 08/10/2024
Ngày duyệt bài: 26/10/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu: xác định tỷ lệ mắc bệnh dày móng bẩm sinh tại Bệnh viện Da liễu Trung Ương và Quốc tế Green. Mô tả mối liên quan kiểu gen và kiểu hình của bệnh trên. **Đối tượng và phương pháp:** đối tượng là bệnh nhân được chẩn đoán xác định dày móng bẩm sinh. Phương pháp: mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Tỷ lệ trẻ dày móng bẩm sinh so với số trẻ đến khám tại 2 bệnh viện là 0,04%, so với số trẻ có bệnh lý về móng là 0,64% và so với số trẻ dày móng và/hoặc loạn dưỡng móng là 2,13%. Bệnh nhân có bạch sản miệng, dày sừng bàn chân gây đau, tổn thương dày móng nhiều, tăng sừng nang lông thường do đột biến KRT6A, bệnh nhân có số móng dày ít có thể gợi ý đột biến trên miền 2B, bệnh nhân có dày móng, răng sơ sinh thường do đột biến KRT17. **Kết luận:** có 8 bệnh nhân dày móng bẩm sinh, tỷ lệ dày móng bẩm sinh là 2,13%. Có mối liên quan về kiểu hình và kiểu gen trong bệnh này. **Khuyến nghị:** bệnh nhân có biểu hiện dày móng sớm (<1 tuổi) cần làm gen chẩn đoán bệnh, dựa vào mối liên quan kiểu hình, kiểu gen để chọn đột biến cần sàng lọc trước.

Từ khóa: loạn dưỡng móng, đau lòng bàn chân, răng sơ sinh

Prevalence and genetic-phenotype relationship of pachyonychia congenita in children

ABSTRACT: **Objective:** determine the incidence of Pachyonychia Congenita at the National Hospital of Dermatology and Venereology and International Green Hospital. Describe the relationship between phenotype and genotype of the above patients. **Subjects:** patients were diagnosed with Pachyonychia Congenita. **Method:** cross-sectional description.

Results: The rate of children with Pachyonychia Congenita compared to the number of children visiting the 2 hospitals was 0.04%, compared to the number of children with nail pathology was 0.64% and compared to the number of children with thick nails and/or nail dystrophy was 2.13%. Patients with oral leukokeratosis, painful palmoplantar keratoderma, multiple nail thickening lesions, and follicular keratoses are often due to KRT6A mutations. Patients with few nail thickened may suggest mutations in the 2B domain. Patients with thick nails and natal teeth are often due to KRT17 mutations. **Conclusion:** There were 8 patients with Pachyonychia Congenita, the rate of this disease was 2.13%. There is a correlation between phenotype and genotype in this disease. **Recommendation:** Patients with early hypertrophic nail dystrophy (<1 year old) need to have a genetic diagnosis, based on the correlation between phenotype and genotype to select the mutation that needs to be screened first.

Keywords: *hypertrophic nail dystrophy, painful palmoplantar keratoderma, prenatal teeth*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Dày móng bẩm sinh (Pachyonychia Congenita - PC) là bệnh di truyền rất hiếm gặp. Số lượng bệnh nhân trên toàn thế giới mắc hội chứng này được ước tính vào khoảng từ 1.000 đến 10.000 bệnh nhân [1]. Cơ quan đăng kí nghiên cứu bệnh dày móng bẩm sinh quốc tế (International Pachyonychia Congenita Research Registry - IPCRR) đã báo cáo 1038 bệnh nhân với 118 đột biến, trong 547 gia đình mắc bệnh dày móng bẩm sinh được xác nhận về mặt di truyền vào tháng 1 năm 2021 [2]. Bệnh PC liên quan đến đột biến 1 trong 5 gen Keratin KRT6A, KRT6B, KRT6C, KRT16, KRT17 [3]. Đây là bệnh di truyền gen trội trên nhiễm sắc thể thường, trong đó khoảng 70% bệnh nhân PC có cha hoặc mẹ bị bệnh, 30% bệnh nhân PC là do đột biến mới xuất hiện ở cá thể [4]. Biểu hiện lâm sàng chính của bệnh dày móng bẩm sinh là loạn dưỡng phi đại móng tay, móng chân; sừng hoá, nứt gây đau lòng bàn chân và bàn tay; bạch sản lưỡi, tăng tiết mồ hôi lòng bàn tay bàn chân và các nang biểu bì, nang chân lông. Các triệu chứng của bệnh dày móng bẩm sinh dễ quan sát nhưng cũng dễ nhầm lẫn với các bệnh về móng khác. Vì vậy, việc chẩn đoán sớm, điều trị bệnh sớm không những tránh được hậu quả của điều trị nhằm mà còn giúp chất lượng cuộc sống của bệnh nhân tốt hơn. Tại Việt Nam, nghiên cứu về bệnh dày móng bẩm sinh còn rất ít. Vậy, tỷ lệ bệnh dày móng trẻ em ở Việt Nam là bao nhiêu? Có mối liên quan nào giữa kiểu hình và kiểu gen của những bệnh nhi dày móng bẩm sinh không? Đó là những câu hỏi cấp thiết của thực tiễn. Chúng tôi tiến hành đề tài “Nghiên cứu kiểu gen, kiểu hình và kết quả chăm sóc hỗ trợ bệnh dày móng bẩm sinh ở trẻ em” với 2 mục tiêu sau:

1. Xác định tỷ lệ bệnh dày móng ở trẻ em tại Bệnh viện Da liễu Trung Ương và Bệnh viện Quốc tế Green từ 1/8/2019- 31/8/2021.
2. Mô tả mối liên quan giữa kiểu hình và kiểu gen của các bệnh nhân dày móng bẩm sinh nói trên.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Mục tiêu 1:

Đối tượng nghiên cứu là bệnh nhi, có biểu hiện dày móng và/hoặc loạn dưỡng móng đến khám tại Bệnh viện Da liễu Trung Ương và Bệnh viện Quốc tế Green.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

+ Trẻ em: người dưới 16 tuổi

+ Tiêu chuẩn dày móng, loạn dưỡng móng: dày móng là độ dày của cái (bản) móng lớn hơn mức bình thường. Bình thường độ dày của cái móng theo chiều dọc là 0,5-0,7 mm ở móng tay và 1-1,2 mm ở móng chân [5], [6]. Loạn dưỡng móng là sự thay đổi của móng như hình thái, màu sắc của móng [7].

Mục tiêu 2

Đối tượng nghiên cứu là những trẻ được chẩn đoán xác định dày móng bẩm sinh, sau đó được làm xét nghiệm gen.

Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định bệnh dày móng bẩm sinh: phát hiện 1 trong 5 đột biến gen Keratin KRT6A, KRT6B, KRT6C, KRT16, KRT17, bệnh phẩm là máu hoặc nước bọt của bệnh nhân [4], [8].

Tiêu chuẩn loại trừ trong nghiên cứu:

+ Trẻ đang mắc các bệnh lý cấp tính có nguy cơ tử vong, hoặc trẻ cần điều trị tại khoa hồi sức cấp cứu.

+ Những trẻ hoặc người giám hộ trẻ không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Da Liễu Trung Ương, Hà Nội và Bệnh viện Quốc tế Green, Hải Phòng.

Thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành từ 1/8/2019 đến 31/8/2021

Thiết kế nghiên cứu

Mục tiêu 1: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Mục tiêu 2: Nghiên cứu mô tả một loạt ca bệnh hiếm

Cỡ mẫu, chọn mẫu

Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu tiện ích không xác suất

Cỡ mẫu: lấy toàn bộ bệnh nhân

+ Mục tiêu 1: bệnh nhân có biểu hiện dày móng, loạn dưỡng móng. Chúng tôi lấy được 374 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn.

+ Mục tiêu 2, 3: lấy tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán xác định dày móng bẩm sinh bằng phân tích gen keratin. Chúng tôi thu được 8 bệnh nhân để đưa vào nghiên cứu.

Biến số, chỉ số nghiên cứu

Mục tiêu 1: tổng số trẻ đến khám tại 2 bệnh viện, tổng số trẻ có tổn thương móng, tổng số trẻ được chẩn đoán dày móng bẩm sinh

Mục tiêu 2:

+ Kiểu hình của bệnh nhân: dày móng, bạch sản miệng..

+ Kiểu gen của bệnh nhân: đột biến gen nào, miền nào..

+ Mối liên quan kiểu gen và kiểu hình

Kỹ thuật phân tích gen

Kỹ thuật phân tích gen Keratin thực hiện tại phòng xét nghiệm phân tích gen của Hội dày

móng bẩm sinh quốc tế đặt tại Phòng thí nghiệm Di truyền Phân tử, Đơn vị Di truyền Con người, Bệnh viện Ninewells, Trường đại học Dundee, Scotland, Vương quốc Anh. Kết quả này được khẳng định độc lập tại Hoa Kỳ bởi các phòng thí nghiệm của công ty tư nhân GeneDx (Gaithersburg, Maryland).

Quy trình phân tích gồm các bước:

Bước 1: Lấy bệnh phẩm là nước bọt của bệnh nhân, bảo quản trong kit (Oragene DX OGD-500 kits) theo đúng quy trình của nhà sản xuất.

Bước 2: Tách genomic DNA từ nước bọt bảo quản trong kit sử dụng quy trình của QIAamp DNA mini kit (catalog. nos. 51304 và 51306).v

Bước 3: Phân tích từng exon của gen Keratin: giải trình tự DNA bằng máy tự động ABI 3700 (Applied Biosystems, Foster City, CA, Hoa Kỳ) và so sánh với ngân hàng gen quốc tế.

Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 để nhập và xử lý số liệu thu thập được.

Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ theo đúng nội dung đề cương đã được Hội đồng đánh giá đề cương của Trường đại học Y Dược Hải Phòng phê duyệt.

Nghiên cứu được sự đồng ý, cho phép của Hội đồng Y đức Bệnh viện Da Liễu Trung Ương, và sự chấp thuận của bệnh viện Quốc tế Green.

KẾT QUẢ

Tỷ lệ dày móng ở trẻ em

Số trẻ đến khám tại bệnh viện Da liễu Trung Ương từ 1/8/2019 đến 30/6/2021 là 170.127 bệnh nhân, tại bệnh viện quốc tế Green từ 1/8/2019 đến 31/8/2021 là 21.372 bệnh nhân. Tổng số bệnh nhân đến khám tại 2 bệnh viện trong thời gian này là 191.499 bệnh nhân

Tổng số trẻ có tổn thương móng tại 2 bệnh viện là 1243 bệnh nhân.

Tổng số trẻ có dày móng và/hoặc loạn dưỡng móng tại 2 bệnh viện là 374 bệnh nhân.

Tổng số trẻ dày móng bẩm sinh là 8 bệnh nhân.

Bảng 1. Tỷ lệ trẻ dày móng và/hoặc loạn dưỡng móng

Số trẻ dày móng và/hoặc loạn dưỡng móng	Tỷ lệ (%)
---	-----------

Số trẻ đến khám (n=191499)	374	0,19
Số trẻ có bệnh lý về móng (n=1243)	374	30,00

Bảng 1 cho thấy tỷ lệ trẻ dày móng so với số trẻ đến khám tại 2 bệnh viện là 0,04%, so với số trẻ có bệnh lý về móng là 30,0%.

Bảng 2. Tỷ lệ mắc dày móng bẩm sinh

	Số bệnh nhân DMBS	Tỷ lệ %
Số trẻ đến khám (n = 191499)	8	0,04
Số trẻ có bệnh lý về móng (n = 1243)	8	0,64
Số trẻ trong đối tượng NC (n = 374)	8	2,13

Bảng 2 cho thấy tỷ lệ trẻ bị bệnh dày móng bẩm sinh 2,13%.

Mối liên quan kiểu gen, kiểu hình của bệnh nhân dày móng bẩm sinh

Bảng 3. Kiểu gen của bệnh nhân dày móng bẩm sinh

BN*	Gen ĐB**	Miền ĐB**	cDNA thay đổi	Acid amin thay đổi	Protein thay đổi
BN 1	<i>KRT6A</i> NM_005554.3	1A	c.516_518delCAA	Mất Asparagine	N172del
BN 2	<i>KRT6A</i> NM_005554.3	1A	c.516_518delCAA	Mất Asparagine	N172del
BN 3	<i>KRT6A</i> NM_005554.3	1A	c.513C>A	Asparagine → Lysine	N171K
BN 4	<i>KRT6A</i> NM_005554.3	1A	c.516_518delCAA	Mất Asparagine	N172del
BN 5	<i>KRT6A</i> NM_005554.3	2B	c.1397G>C	Arginine → Proline	R466P
BN 6	<i>KRT6A</i> NM_005554.3	1A	c.516_518delCAA	Mất Asparagine	N172del
BN 7	<i>KRT6A</i> NM_005554.3	1A	c.516_518delCAA	Mất Asparagine	N172del
BN 8	<i>KRT17</i> NM_000422.2	1A	c.290_292delTCC	Mất Serine	S97del

Bảng 3 cho thấy 7/8 bệnh nhân DMBS là do đột biến gen *KRT6A*, 1/8 bệnh nhân do đột biến gen *KRT17*; bao gồm 4 loại đột biến N172del, N171K, R466P, S97del. Miền đột biến chủ yếu là 1A. Những đột biến này dẫn đến mất hoặc thay thế các acid amin ban đầu.

Bảng 4. Kiểu hình thường gặp của bệnh nhân dày móng bẩm sinh (n=8)

Triệu chứng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Dày sừng bàn chân	8	100,0
Bạch sản miệng	8	100,0
Đau lòng bàn chân	8	100,0
Tăng sừng nang lông	8	100,0
Răng sơ sinh	1	12,5

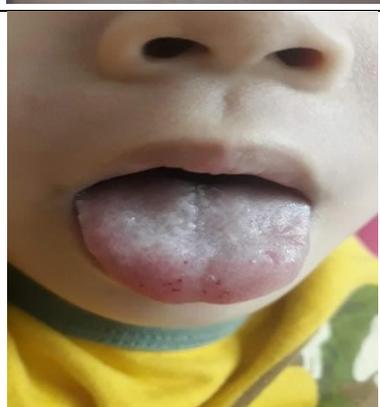
Bảng 4 cho thấy 8 bệnh nhân có biểu hiện dày sừng bàn chân, đau lòng bàn chân, bạch sản miệng, tăng sừng nang lông và có 1/8 bệnh nhân có răng lúc mới sinh.

Bảng 5. Mối liên quan kiểu hình và kiểu gen

Kiểu hình	Kiểu gen
Bạch sản miệng, dày sừng bàn chân gây đau, tổn thương dày móng nhiều, tăng sừng nang lông	Đột biến <i>KRT6A</i>
Số lượng móng dày ít hơn	Đột biến trên miền 2B
Răng sơ sinh	Đột biến <i>KRT17</i>

Một số kiểu hình và kiểu gen của bệnh nhi

Kiểu hình:
dày móng
tay, móng
chân, nhiễm
trùng móng,
bong móng,
bạch sản
miệng, tổn
thương da



Kiểu gen: ĐB
KRT6A, miền
1A, cDNA
thay đổi:
c.516_518delC
AA, gây mất
Asparagine
Protein thay
đổi: N172del.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đã chỉ ra rằng: Tỷ lệ dày móng ở trẻ em tại bệnh viện Da liễu Trung Ương và bệnh viện Quốc tế Green 1/8/2019- 31/8/2021 so với số trẻ đến khám tại 2 bệnh viện là 0,04%, so với số trẻ có bệnh lý về móng là 0,64% và so với số trẻ dày móng và/hoặc loạn dưỡng móng là 2,13%. Tỷ lệ này tuy chưa phản ánh đầy đủ tỷ lệ mắc bệnh dày móng tại Việt Nam hay các tỉnh

phía bắc nhưng cũng đại diện một phần cho tỷ lệ mắc bệnh tại hai thành phố lớn phía Bắc. Mối liên quan kiểu hình và kiểu gen của bệnh: Dày móng và loạn dưỡng móng chân là đặc điểm lâm sàng sớm nhất và phổ biến nhất của PC. Trong 8 bệnh nhân dày móng bẩm sinh thì có 7 bệnh nhân có dày 10 móng tay và móng chân, có 1 bệnh nhân dày 7 móng tay và móng chân. Điều này một lần nữa khẳng định đây là triệu chứng quan trọng của

bệnh và là một trong ba triệu chứng giúp chẩn đoán lâm sàng bệnh [4]. Bên cạnh triệu chứng dày móng tay, móng chân, sự thay đổi màu móng cũng được nhắc đến trong các báo cáo. Bên cạnh triệu chứng dày móng, bệnh dày móng bẩm sinh còn có nhiều biểu hiện lâm sàng thường gặp khác như dày sừng gan bàn chân, đau lòng bàn chân, bạch sản miệng, tăng sừng nang lông. Về kiểu gen của bệnh nhân, có 7/8 bệnh nhân PC là do ĐB gen KRT6A, 1/8 bệnh nhân là do ĐB gen KRT17. Trong đó, 5/8 bệnh nhân PC là do đột biến xóa CAA trên miền xoắn ốc 1A gây mất Asparagine (N172del), 1/8 đột biến sai nghĩa 513C>A làm Asparagine biến đổi thành Lysine (N171K) và 1/8 đột biến sai nghĩa 1397G>C trên miền 2B làm biến đổi Arginine thành Proline (R466P), các đột biến này trên gen KRT6A. Có 1/8 bệnh nhân PC là do đột biến xóa TCC trên miền 1A của gen KRT17 gây mất Serine (S97del). Các bệnh nhân có biểu hiện bạch sản miệng, dày sừng bàn chân gây đau nhiều, tăng sừng nang lông và số lượng móng dày nhiều thường gợi ý đến đột biến KRT6A. Những bệnh nhân có số lượng móng dày ít hơn có thể liên quan đến đột biến trên miền 2B. Những bệnh nhân có dày móng và răng sơ sinh thường gợi ý đột biến KRT17.

KẾT LUẬN

Tỷ lệ dày móng ở trẻ em tại bệnh viện Da liễu Trung Ương và bệnh viện Quốc tế Green 1/8/2019- 31/8/2021 so với số trẻ đến khám tại 2 bệnh viện là 0,04%, so với số trẻ có bệnh lý về móng là 0,64% và so với số trẻ dày móng và/hoặc loạn dưỡng móng là 2,13%. Có 7/8 bệnh nhân dày móng bẩm sinh là do đột biến gen KRT6A, 1/8 bệnh nhân do đột biến KRT17; bao gồm 4 loại đột biến N172del, N171K, R466P, S97del. Miền đột biến chủ yếu là 1A. Những đột biến này dẫn đến mất Asparagine hoặc biến đổi

Asparagine → Lysine hoặc Arginine → Proline hoặc mất Serine.

Các bệnh nhân dày móng bẩm sinh đều có biểu hiện dày móng từ rất sớm, dưới 2 tháng tuổi; đa phần các bệnh nhân có dày 10 móng tay và 10 móng chân (7/8 bệnh nhân); bên cạnh đó triệu chứng dày sừng và đau lòng bàn chân có ở cả 8 bệnh nhân.

Có mối liên quan giữa kiểu hình và kiểu gen trong PC như bệnh nhân có biểu hiện dày nhiều móng, bạch sản miệng, tăng sừng nang lông, dày sừng bàn chân gây đau nhiều có thể gợi ý đến đột biến KRT6A, bệnh nhân có dày móng và răng sơ sinh gợi ý đột biến KRT17. Ngoài ra, số lượng móng dày ít có thể liên quan đến đột biến trên miền 2B.

KHUYẾN NGHỊ

Các bệnh nhân có biểu hiện dày móng xuất hiện sớm nên được phân tích gen để chẩn đoán chính xác bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kaspar R.L. (2005). Challenges in developing therapies for rare diseases including pachyonychia congenita. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 10(1), 62–66.
2. Janice Schwartz (2021). Pachyonychia Congenitia Project – Fighting for a cure. Connecting & helping patients. Empowering Research. <<https://www.pachyonychia.org/>>, accessed: 04/12/2021.
3. Pavlovsky M., Peled A., Sarig O., et al. (2022). Coexistence of pachyonychia congenita and hidradenitis suppurativa: more than a coincidence. *Br J Dermatol*, 187(3), 392–400.
4. Smith F.J., Hansen C.D., Hull P.R., et al. (2017). Pachyonychia Congenita. *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle, Seattle (WA), 1–39.
5. Tosti A. and Piraccini B.M. (2014). Changes of the Nail Shape and Size. *Nail Disorder*. Springer, Italy, 12–14.
6. Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrist, Amy S. Paller, David J. Leffell, Klaus Wolff A. and Piraccini B.M. (2012). Chapter 89. Biology of Nails and Nail Disorders. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8, The McGraw-Hill Companies, New York, NY.

Bản quyền © 2024 Tạp chí Khoa học sức khỏe

7. Richard K. Scher and C Ralph Daniel (2005). Nail signs and symptoms. Nails. third, Elsevier Saunders, USA, 1–6.
8. Kansal N.K. (2017). Pachyonychia Congenita: Brief Appraisal of History and Current Classification. Indian Dermatol Online J, 8(4), 287.
9. Eliason M.J., Leachman S.A., Feng B., et al. (2012). A review of the clinical phenotype of 254 patients with genetically confirmed pachyonychia congenita. J Am Acad Dermatol, 67(4), 680–686.