BỆNH DA VẢY CÁ BẨM SINH DI TRUYỀN LẶN LIÊN QUAN ĐẾN BIẾN THỂ DỊ HỢP TỬ PHỨC TRÊN GEN TGM-1

Nguyễn Phương Mai[1], Đoàn Thị Kim Phượng[1,2], Nguyễn Thị Minh Ngọc[2], Hoàng Thị Ngọc Lan[1], Lương Thị Lan Anh[1,2]

TÓM TẮT

Da vảy cá bẩm sinh là một nhóm các rối loạn di truyền sự tạo sừng ở da, đặc trưng bởi khô da nghiêm trọng, tróc vảy, quá sản lớp sừng, thường kết hợp với đỏ da toàn thân và da nứt nẻ. Các đột biến trong gen TGm-1 là nguyên nhân chính của da vảy cá bẩm sinh di truyền lặn (ARCI), đặc biệt là của phân nhóm da vảy cá phiến mỏng (Lamellar ichthyosis-LI). Nghiên cứu của chúng tôi báo cáo trường hợp biến thể dị hợp tử phức của gen TGm-1, NM_000359.3:c.943C>T và NM_000359.3:c.1046G>A ở một gia đình có con có biểu hiện da vảy cá, sử dụng phương pháp giải trình tự nhóm gen lâm sàng. Chúng tôi lựa chọn xét nghiệm di truyền phân tử giải trình tự thế hệ mới do bệnh da vảy cá bẩm sinh di truyền lặn thể phiến mỏng liên quan đến đột biến trên nhiều gen với các biểu hiện lâm sàng không đồng nhất. Kết quả cho thấy đột biến của con trai ở dạng dị hợp tử phức được di truyền từ bố và mẹ mang hai biến thể dị hợp tử của TGm-1. Sau đó, người mẹ mang thai và được tư vấn chẩn đoán trước sinh cho thai, kết quả xét nghiệm dịch ối cho thai cho thấy thai mang biến thể dị hợp tử phức của TGm-1. Sau khi sinh, trẻ có các biểu hiện lâm sàng đặc trưng của bệnh da vảy cá. Nghiên cứu đóng góp thêm dữ liệu về biến thể gen TGm-1 trong quần thể người bệnh da vảy cá ở Việt Nam, vốn là một bệnh hiếm gặp và rất hiếm các nghiên cứu trước đó, đồng thời góp phần phân tích mối liên quan giữa biến thể di truyền trên gen TGm-1 với biểu hiện lâm sàng của bệnh da vảy cá di truyền lặn thể phiến mỏng (LI), từ đó là cơ sở quyết định cho chẩn đoán, tư vấn di truyền và quản lý người bệnh.

Từ khoá: Da vảy cá bẩm sinh, gen TGm-1.

SUMMARY

COMPOUND HETEROZYGOUS MUTATION OF TGm-1 WITH AUTOSOMAL RECESSIVE CONGENITAL ICHTHYOSIS (ARCI)

Inherited ichthyosis are a group of genetic disorders characterized by generalized dry skin, scaling and hyperkeratosis, and often associated with erythroderma. TGm-1 mutations are the main cause of autosomal recessive congenital ichthyosis (ARCI), particularly of the lamellar ichthyosis-LI subtype. Our study reports a case of complex heterozygous variants of TGm-1 gene, NM_000359.3:c.943C>T and NM_000359.3:c.1046G>A in a patient with ichthyosis. The patient's mutation in the compound heterozygous form was inherited from his parents, each of them carrying one of the two heterozygous variants of TGm-1. After that, the patient's mother became pregnant and was consulted for prenatal diagnosis for the fetus, the results of the amniotic fluid test for the fetus showed that the fetus was carrying a compound

[1]*Trường Đại học Y Hà Nội*
[2]*Bệnh viện Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Phương Mai
Email: luongthilananh@hmu.edu.vn
Ngày nhận bài: 04/05/2023
Ngày phản biện khoa học: 28/05/2023
Ngày duyệt bài: 16/06/2023

heterozygous mutation of TGm-1. After birth, the child has typical clinical manifestations of ichthyosis. The study contributes more data on the TGm-1 variants in the population of congenital ichthyosis in Vietnam, and also contributes to the analysis of the genotype-phenotype coleration of congenital ichthyosis, thereby serving as a decisive basis for diagnosis, genetic counseling and patient management.

Keywords: Ichthyosis, TGm-1 gene.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Da vảy cá bẩm sinh hay da vảy cá bẩm sinh đơn độc (để phân biệt với da vảy cá nằm trong hội chứng nhiều bệnh) là một nhóm phổ biến các rối loạn di truyền sự tạo sừng ở da, đặc trưng bởi khô da nghiêm trọng, tróc vảy, quá sản lớp sừng, thường kết hợp với đỏ da toàn thân và da nứt nẻ.[1] Tất cả các thể da vảy cá đều gây nên nhiều biểu hiện trên da dai dẳng và ở những thể nặng, tình trạng bệnh và nỗi lo lắng của bệnh nhân cũng ảnh hưởng tới gia đình và họ hàng.[2]

Việc chẩn đoán xác định sớm bệnh và thể bệnh giúp cải thiện tiên lượng và cho phép tư vấn di truyền, chẩn đoán trước sinh, đưa ra các thử nghiệm lâm sàng và điều trị đích. Tuy nhiên, việc chẩn đoán là khá phức tạp do da vảy cá liên quan đến đột biến 30 gen với nhiều thể bệnh và các triệu chứng lâm sàng đa dạng.[1,3] Trong đó, các thể da vảy cá phổ biến bao gồm da vảy cá thể vulgaris, da vảy cá bẩm sinh di truyền lặn (Autosomal recessive congenital ichthyosis - ARCI) và da vảy cá thể ly thượng bì. Da vảy cá thể phiến mỏng (Lamellar ichthyosis-LI) là thể phụ thường gặp nhất của da vảy cá bẩm sinh di truyền lặn. Có 8 gen đã được chứng minh có liên quan tới da vảy cá thể phiến mỏng: TGm-1, ABCA12, ALOXE3, ALOX12B, CERS3, CYP4F22, NIPAL4/ICHTHYIN và PNPLA1.[4] Trong đó, gen TGm-1 không chỉ là nguyên nhân hàng đầu gây nên phân nhóm da vảy cá thể phiến mỏng mà còn là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh da vảy cá bẩm sinh di truyền lặn.[4] Mối liên quan giữa kiểu gen và kiểu hình của da vảy cá thể di truyền lặn là chưa rõ ràng. Tuy nhiên, các nhà nghiên cứu đã chỉ ra rằng bệnh da vảy cá bẩm sinh gây ra bởi biến thể trên gen TGm-1 thường bao gồm bệnh màng keo lúc trẻ mới sinh ra, lộn da mí mắt, sẹo trên da hình đĩa và rụng tóc thành mảng.[5] Do bệnh da vảy cá bẩm sinh di truyền lặn và thể phụ da vảy cá phiến mỏng liên quan đến đột biến ở nhiều gen và có các biểu hiện lâm sàng tương đối đa dạng, đối tượng có biểu hiện lâm sàng của thể da vảy cá này được xét nghiệm di truyền phân tử bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới (WES). Nghiên cứu báo cáo trường hợp biến thể gây bệnh trên TGm-1, được phát hiện trong gia đình có con có biểu hiện da vảy cá. Mục tiêu của nghiên cứu nhằm phân tích biến thể di truyền của ca lâm sàng da vảy cá, góp phần phân tích mối liên quan giữa biến thể và biểu hiện lâm sàng của bệnh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng sử dụng trong nghiên cứu bao gồm:

- Mẫu máu của 3 thành viên trong gia đình người bệnh đã được chẩn đoán mắc bệnh da vảy cá do đột biến gen TGm-1: gồm người con trai có biểu hiện bệnh lý- đối tượng LI01, người bố và người mẹ không có biểu hiện bệnh lý.
- Mẫu ối của thai (17 tuần).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thăm khám lâm sàng và lấy mẫu bệnh phẩm

- Người bệnh (LI01) được khám chuyên khoa chẩn đoán mắc bệnh da vảy cá.

- Người bệnh LI-01 và bố mẹ được lấy 2 mL máu chống đông EDTA, mẫu được bảo quản trong điều kiện -20°C cho tới khi thực hiện các bước phân tích di truyền tiếp theo.

- Mẹ của đối tượng LI01 mang thai và được tư vấn chẩn đoán trước sinh do có tiền sử sinh con mắc bệnh di truyền (da vảy cá), đã được tiến hành chọc ối lúc thai 17 tuần để lấy mẫu bệnh phẩm ối thực hiện các xét nghiệm di truyền.

2.2.2. Xét nghiệm di truyền

- Tách chiết DNA từ mẫu máu ngoại vi của người bệnh LI01 và bố mẹ.

- Tách chiết DNA từ mẫu tế bào ối.

- Giải trình tự hệ gen cho người bệnh LI01, xác định nguyên nhân gây bệnh

Mẫu máu của LI01 được phân tích hệ gen mã hoá lâm sàng bằng kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới (Whole exom sequencing -WES): DNA được tách chiết, chuẩn bị thư viện và giải trình tự bằng kit New England Biolabs trên hệ thống Nextseq, Illumina. Các phân mảnh DNA trong vùng gen mục tiêu được làm giàu, sử dụng mẫu dò đặc hiệu IDTDNA. Dữ liệu giải trình tự đạt yêu cầu chất lượng khi ở mức Q20: độ chính xác gọi tên nucleotide là 99%. Các biến thể di truyền được khảo sát bao gồm: đột biến điểm, mất đoạn và chèn đoạn ngắn (dưới 10 nucleotide) trong vùng mã hoá và vùng lân cận với intron (-10/+10 nucleotide từ exon) của những gen khảo sát.

- Giải trình tự trực tiếp bằng phương pháp Sanger các biến thể được phát hiện: thiết kế mồi, thực hiện phản ứng PCR, giải trình tự gen trên hệ thống ABI3500, phân tích biến thể bằng phần mềm BioEdit, phân tích in silico.

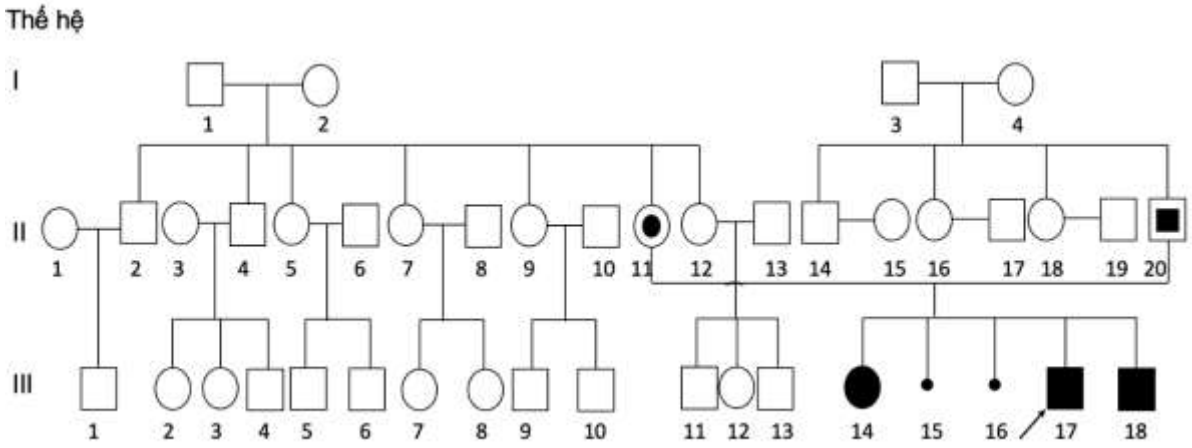
2.2.3. Phân tích mối liên quan giữa biến thể di truyền với kiểu hình

- Xác định ý nghĩa của các biến thể dựa trên các cơ sở dữ liệu về hệ gen người như ClinVar, Varsome, Uniprot.

- So sánh kết quả phân tích kiểu gen của bệnh nhân da vảy cá với các ca bệnh trong tài liệu y văn thế giới.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thông tin về đối tượng nghiên cứu



Hình 1. Sơ đồ phả hệ của gia đình đối tượng LI01

Đối tượng nghiên cứu gồm đối tượng II.11, II.20, III.17 và III.18.

II.11 là mẹ của các con bị da vảy cá, 38 tuổi, không có các biểu hiện lâm sàng của bệnh da vảy cá. II.20 là bố của các con bị da vảy cá, 46 tuổi, không có các biểu hiện lâm sàng của bệnh da vảy cá. III.17 là trẻ nam, 19 tuổi, có các biểu hiện lâm sàng của bệnh da vảy cá (Hình 2), khởi phát từ khi mới sinh. III.18 là trẻ nam, 4 tháng tuổi, có các biểu hiện lâm sàng của bệnh da vảy cá, khởi phát từ khi mới sinh (Hình 2), đối tượng này được chẩn đoán trước sinh bệnh da vảy cá khi thai 17 tuần. Tiền sử gia đình có con gái đầu (III.14) mắc bệnh da vẩy cá, có biểu hiện lâm sàng giống III.17 và III.18.

A B

Hình 2. Đặc điểm lâm sàng của các người bệnh da vảy cá

A: Tăng sản lớp sừng, vảy da dày màu nâu sẫm, bong tróc ở người bệnh III.17.

B: Mí mắt lộn ngoài (mắt cá) ở trẻ 4 tháng (III.18), mũi tên màu trắng chỉ hình ảnh.

3.2. Kết quả xác định biến thể gây bệnh bằng xét nghiệm giải trình tự hệ gen

3.2.1. Kết quả giải trình tự hệ gen mã hóa

Hai biến thể của gen TGm-1 được phát hiện ở người bệnh da vảy cá LI01 (Bảng 3.1).

Bảng 3.1. Biến thể dị hợp tử phức trên gen TGm-1 ở đối tượng LI01

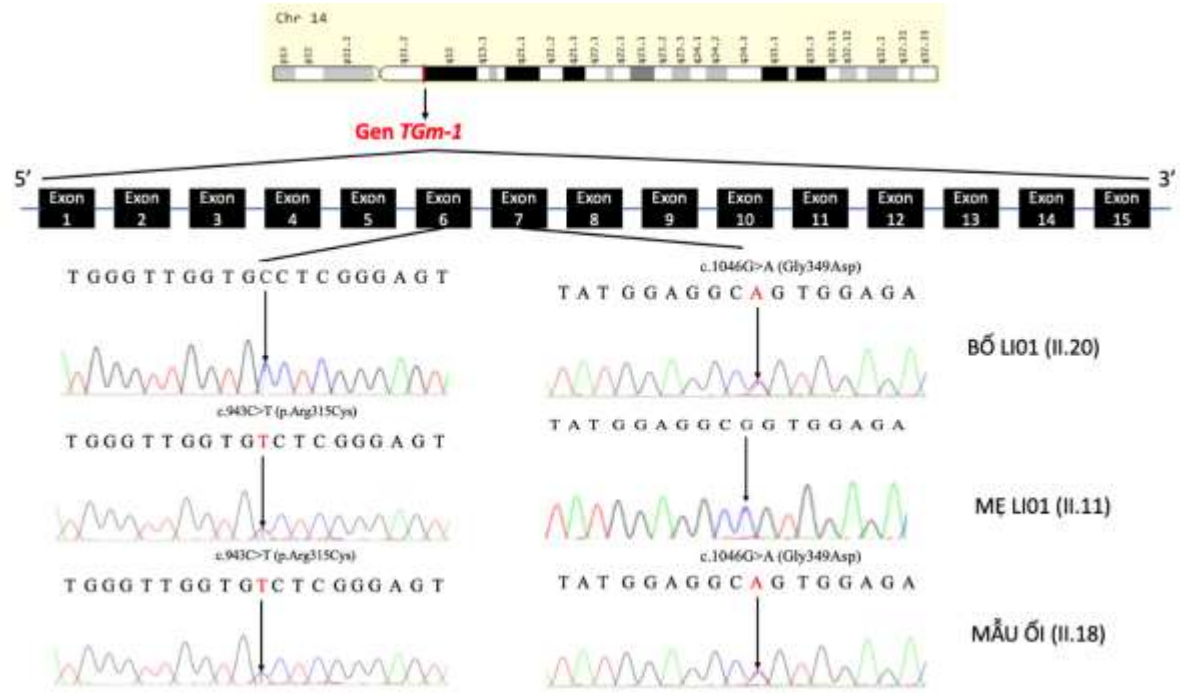
Gen TGm-1	Biến thể sai nghĩa (missense)	Vị trí*	Di truyền	Kiểu gen	Phân loại**	dbSNP142_ID
1	NM_000359.3:c.943C>T (NP_000350.1:p.Arg315Cys)	chr14:24259745 Exon 6	Lặn	Dị hợp tử	P/LP	rs397514525
2	NM_000359.3:c.1046G>A (NP_000350.1:p.Gly349Asp)	chr14:24259188. Exon 7	Lặn	Dị hợp tử	NA	-

* Vị trí biến thể được xác định trên nhiễm sắc thể và trên vị trí exon (đoạn mã hóa) của gen TGm-1; chr: chromosome; ** Phân loại theo ClinVar: Hệ thống dữ liệu biến thể lâm sàng liên quan tới bệnh tật được thống kê bởi Viện sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ; P/LP: Pathogenic/Likely Pathogenic: Gây bệnh/Có khả năng gây bệnh; NA: biến thể chưa được báo cáo trên ClinVar.

Sau khi xét nghiệm giải trình tự gen thế hệ mới nhóm các biến thể liên quan đến biểu hiện lâm sàng của đối tượng LI01, phát hiện biến thể dị hợp tử phức nằm trên TGm-1, đó là biến thể: NM_000359.3:c.943C>T (NP_000350.1:p.Arg315Cys), được phân loại gây bệnh/ có thể gây bệnh và biến thể NM_000359.3:c.1046G>A(NP_000350.1:p. Gly349Asp) chưa được báo cáo trên Clinvar.

3.2.2. Kết quả giải trình tự trực tiếp Sanger

Hai biến thể trên gen TGm-1 phát hiện ở người bệnh LI01 được thiết kế cho giải trình tự trực tiếp Sanger, tiến hành ở bố mẹ (II.11 và II.20) và thai kỳ tuần thứ 17 (III.18). Kết quả được thể hiện ở hình 3.



Hình 3. Kết quả giải trình tự trực tiếp bằng phương pháp Sanger

Mẹ đối tượng LI01 (II.11) được phát hiện mang biến thể dị hợp tử NM_000359.3:c.943C>T trên TGm-1 (có 2 đỉnh trùng nhau ở một vị trí, màu đỏ của T và xanh của C). Đây là một đột biến sai nghĩa (missense mutation), ở vị trí 943 trên cDNA (c.943C>T); nucleotide Cytosine bị biến đổi thành nucleotide Thymine, dẫn đến thay thế acid amin Arginine thành acid amin Cysteine ở vị trí 312 trên protein TGm-1 (p.Arg315Cys).

Bố đối tượng LI01 (II.20) được phát hiện mang biến thể dị hợp tử NM_000359.3:c.1046G>A trên TGm-1 (có 2 đỉnh trùng nhau ở một vị trí). Đây là một đột biến sai nghĩa (missense mutation), ở vị trí 1046 trên cDNA (c.1046G>A); nucleotide Guanin bị biến đổi thành nucleotide Adenin, dẫn đến thay thế acid amin Glycin thành acid amin Aspartic ở vị trí 349 trên protein TGm-1 (p.Gly349Asp).

Mẫu dịch ối của II.18 được phát hiện mang biến thể dị hợp tử phức NM_000359.3:c.943C>T và NM_000359.3:c.1046G>A, giống người bệnh LI01. Biến thể NM_000359.3:c.943C>T di truyền từ mẹ và NM_000359.3:c.1046G>A di truyền từ bố. Gia đình không muốn chấm dứt thai kỳ và quyết định sinh em bé III.18, hiện đang có

biểu hiện lâm sàng da vảy cá giống người bệnh LI01 (Hình 2).

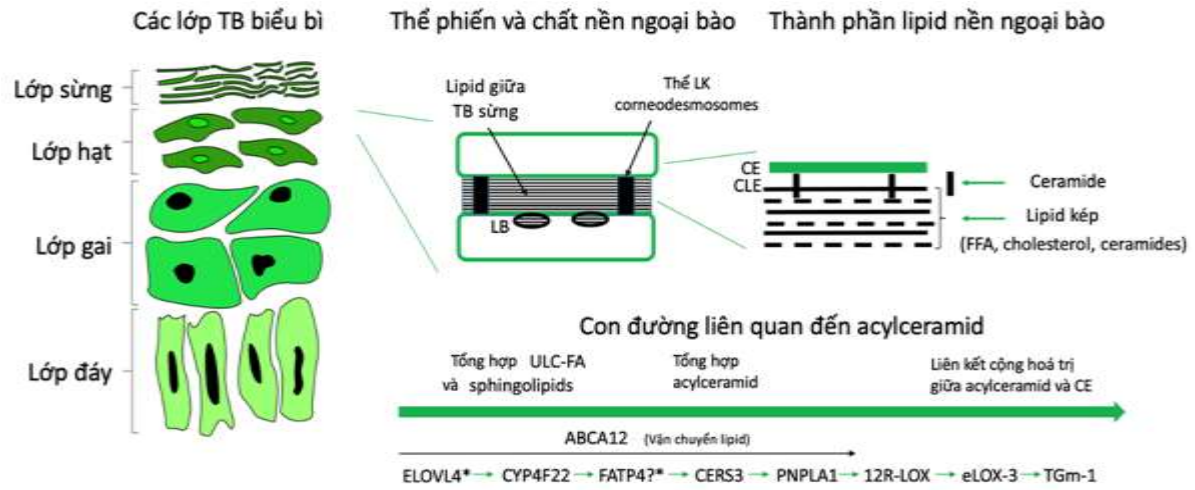
IV. BÀN LUẬN

Da vảy cá bẩm sinh là một bệnh di truyền hiếm gặp, do đột biến ở ít nhất 30 gen, liên quan đến nhiều thể và thể phụ khác nhau, với hình thức di truyền trội hoặc lặn, do đó có các đặc điểm lâm sàng rất đa dạng. Da vảy cá bẩm sinh di truyền lặn là một thể thường gặp của bệnh da vảy cá, trong đó da vảy cá phiến mỏng (Lamellar ichthyosis hay LI) là thể phụ hay gặp nhất của thể này, do các biến thể trên gen TGm-1 gây nên. Việc chẩn đoán bệnh và đặc biệt là chẩn đoán thể bệnh của bệnh da vảy cá bẩm sinh là tương đối phức tạp do sự đa dạng của các triệu chứng lâm sàng. Do đó, việc phân tích mối liên quan của các biến thể di truyền với các đặc điểm lâm sàng là rất thiết yếu để đưa ra chẩn đoán và các xét nghiệm di truyền thích hợp.

Trong trường hợp người bệnh LI01, do người bệnh có các đặc điểm lâm sàng đặc trưng của da vảy cá và tiền sử gia đình có chị gái cũng có các đặc điểm lâm sàng tương tự, nên khả năng cao nguyên nhân gây bệnh do di truyền.

Trình tự xét nghiệm di truyền: Để tiết kiệm tối ưu chi phí xét nghiệm cho bệnh nhân, người bệnh LI01 được chỉ định xét nghiệm giải trình tự thế hệ mới nhóm gen gây bệnh da vảy cá. Sau khi phát hiện biến thể dị hợp tử phức trên gen TGm-1 và một trong các biến thể trên gen này đã được chứng minh liên quan đến bệnh da vảy cá, người bệnh và gia đình được tư vấn di truyền và chỉ định xét nghiệm giải trình tự trực tiếp biến thể gen TGm-1 cho bố, mẹ và chị gái để khẳng định nguyên nhân di truyền của bệnh. Tuy nhiên gia đình chỉ đồng ý thực hiện xét nghiệm cho bố mẹ, không thực hiện xét nghiệm cho chị gái bệnh nhân. Kết quả giải trình tự gen trực tiếp phát hiện bố và mẹ bệnh nhân mang hai biến thể dị hợp tử khác nhau trên gen TGm-1. Như vậy, người bệnh đã được di truyền hai biến thể dị hợp tử từ bố và mẹ. Điều này góp phần khẳng định nguyên nhân di truyền của bệnh da vảy cá bẩm sinh ở bệnh nhân. Người mẹ mang thai và được tư vấn di truyền chẩn đoán trước sinh cho thai, thai đã được tiến hành xét nghiệm giải trình tự trực tiếp mẫu dịch ối của thai và không may mắn là thai mang biến thể dị hợp tử phức trên gen TGm-1. Gia đình người bệnh sau đó quyết định giữ thai, sau khi sinh, trẻ có các biểu hiện lâm sàng đặc trưng của bệnh da vảy cá tương tự như anh trai và chị gái.

Gen TGm-1 nằm trên nhiễm sắc thể 14, chứa 15 exon, mã hóa 817 axit amin và biểu hiện TGase-1, là một enzyme liên kết màng xúc tác, phụ thuộc canxi, đóng vai trò quan trọng tham gia hình thành lớp vỏ sừng hóa biểu bì. TGase-1: (i) hoạt động như một giàn giáo để tổ chức các lipid ngoại bào được tiết ra thành một màng mỏng liên tục làm trung gian cho chức năng hàng rào thấm và ngăn ngừa mất nước; (ii) tạo thành một rào cản cơ học để ngăn ngừa nhiễm trùng. Đột biến TGM1 có thể dẫn đến thiếu hụt transglutaminase ở các mức độ khác nhau, làm suy yếu liên kết ngang protein và quá trình este hóa ceramide đặc hiệu biểu bì trong quá trình hình thành protein tế bào sừng và vỏ lipid, đồng thời phá vỡ cấu trúc da- chức năng rào cản.[4]



Hình 4. Sơ đồ sinh bệnh học của bệnh da vảy cá bẩm sinh di truyền lặn (ARCI)

**Nguồn: American Journal of Clinical Dermatology*[6]

Biến thể NM_000359.3:c.943C>T được phát hiện ở các đối tượng nghiên cứu II.11 (mẹ), III.17 (con trai mắc bệnh) và III.18 (thai sau sinh là con trai mắc bệnh) đã được báo cáo 4 trường hợp trước đó trên ClinVar, được phân loại là Gây bệnh/Có khả năng gây bệnh. Trong 4 trường hợp có 3 trường hợp biến thể được phát hiện ở bệnh nhân da vảy cá bẩm sinh di truyền lặn. Biến thể NM_000359.3:c.1046G>A được phát hiện ở các đối tượng nghiên cứu II.20 (bố), III.17 (con trai mắc bệnh) và III.18 (thai sau sinh là con trai mắc bệnh) chưa được báo cáo trên Clinvar. Tuy nhiên, với dữ kiện về hai biến thể phát hiện ở các đối tượng trong gia đình này đã chứng minh vai trò của biến thể NM_000359.3:c.1046G>A, biến thể này đã phối hợp với biến thể NM_000359.3:c.943C>T tạo ra kiểu gen dị hợp tử phức (hai biến thể/ đột biến trên cùng 1 gen, dạng trans) ở hai người con của gia đình, gây bệnh vảy cá bẩm sinh di truyền lặn. Người mẹ (II.11) và bố (II.20) chỉ mang một biến thể dị hợp tử đều không biểu hiện bệnh, trong khi đó người con (III.17) mang biến thể dị hợp tử phức (di truyền từ cả bố và mẹ) có biểu hiện bệnh. Phả hệ của gia đình người bệnh (Hình 1) hướng tới kiểu di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Phương thức di truyền này là phù hợp với các công bố trước đây trên thế giới về các biến thể trên gen TGm-1 gây nên bệnh da vảy cá bẩm sinh. Người chị gái bệnh nhân (III.14) cũng có biểu hiện bệnh nên cũng có khả năng cao mang biến thể dị hợp tử phức giống bệnh nhân. Thai (III.18) được chọc ối và phát hiện có biến thể dị hợp tử phức, sau đó trẻ được sinh ra và cũng có các biểu hiện lâm sàng của bệnh. Điều này là phù hợp với lập luận trước đó rằng biến thể dị hợp tử phức trên gen TGm-1 là nguyên nhân gây bệnh da vảy cá ở các thành viên trong gia đình đối tượng nghiên cứu.

Da vảy cá bẩm sinh bao gồm nhiều thể bệnh với các đặc điểm lâm sàng rất đa dạng. Các biến thể đồng hợp tử hoặc dị hợp tử

phức trên TGm-1 dẫn đến da vảy cá bẩm sinh di truyền lặn, một bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường có hai kiểu hình lâm sàng: da vảy cá thể phiến mỏng (LI) và da vảy cá đỏ da không bọng nước (NCIE). LI biểu hiện dưới dạng dày sừng phiến màu nâu hoặc sẫm toàn thân, có thể có đỏ da toàn thân. NCIE biểu hiện dưới dạng ban đỏ riêng biệt được bao phủ bởi các vảy mịn màu trắng xám. LI và NCIE có thể biểu hiện chứng rụng tóc để lại sẹo. Theo QisiSun và cộng sự (2022), các biến thể trên gen TGm-1 có liên quan đến một số biểu hiện lâm sàng nhất định của bệnh da vảy cá: màng keo khi sinh, rụng tóc, các vấn đề về thính giác, các vấn đề về mắt và mùi cơ thể.[7] Tuy nhiên, các kiểu hình lâm sàng không thể được suy ra từ các kiểu gen, và thậm chí kiểu gen giống hệt nhau có thể dẫn đến các kiểu hình lâm sàng khác nhau.[8] Đối tượng LI01 có các triệu chứng lâm sàng điển hình của bệnh da vảy cá di truyền lặn thể phiến mỏng, bao gồm: biểu hiện bệnh màng keo ở sơ sinh: da có màu sáng căng và bóng giống như keo khô, mí mắt lộn ra ngoài, tai co rúm lại. Triệu chứng của bệnh màng keo giảm dần sau khi trẻ được 3-4 tháng và khỏi gần như hoàn toàn khi trẻ 2 tuổi. Hiện tại. người bệnh 17 tuổi, có biểu hiện chủ yếu là quá sản lớp sừng da toàn thân trừ mặt, nặng hơn ở tay, chân, lưng. Người bệnh có tình trạng khô da nghiêm trọng, da đóng thành nhiều lớp vảy màu nâu sẫm, bong tróc. Người bệnh có biểu hiện rụng tóc thành mảng. Người bệnh được điều trị hàng ngày bằng thuốc bôi ngoài da từ sơ sinh. Về thể chất, trí tuệ, người bệnh phát triển bình thường, ngoài ra, không có các biểu hiện bệnh lý ở các cơ quan ngoài da. Các biểu hiện trên da hiện không gây đau hay ảnh hưởng đến khả năng học tập, sinh hoạt của bệnh nhân, song ảnh hưởng nhiều tới thẩm mĩ. Cả chị gái đối tượng nghiên cứu (III.14), đối tượng (III.17) và em đối tượng (đã được chẩn đoán trước sinh) đều có biểu hiện bệnh màng keo khi mới sinh. Chị gái đối tượng (III.14) cũng có các biểu hiện lâm sàng lúc trưởng thành tương tự.

V. KẾT LUẬN

Bằng kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới hệ gen mã hóa của nhóm gen lâm sàng, kết hợp giải trình tự gen trực tiếp Sanger, nghiên cứu đã phát hiện đột biến gen TGm-1 ở người bệnh mắc da vảy cá. Đây là bệnh di truyền lặn, người bệnh có kiểu gen dị hợp tử phức (hai biến thể trên cùng 1 gen, dạng trans) trên gen TGm-1 (c.943C>T và c.1046G>A), 1 biến thể di truyền từ bố (c.1046G>A) và 1 biến thể di truyền từ mẹ (c.943C>T). Kết quả này góp phần khẳng định nguyên nhân gây bệnh da vảy cá và bổ sung dữ liệu về đột biến gen TGm-1 ở người bệnh da vảy cá ở Việt Nam, có ý nghĩa quan trọng trong tư vấn di truyền, tầm soát bệnh da vảy cá nói riêng và các bệnh tật di truyền trầm trọng khó có khả năng điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Miao H, Dong R, Zhang S, Yang L, Liu Y, Wang T.** Inherited ichthyosis and fungal infection: an update on pathogenesis and treatment strategies. JDDG: Journal der

Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2021;19(3):341-350.

2. **Dreyfus I, Pauwels C, Bourrat E, et al.** Burden of inherited ichthyosis: a French national survey. Acta Derm Venereol. 2015;95(3):326-328.
3. **Guttmann-Gruber C, Bauer JW, Hofbauer JP.** Hereditary bullous diseases: current and innovative models to study the skin blistering disease epidermolysis bullosa. Drug Discovery Today: Disease Models. 2020;32:17-25.
4. **Zeng J, Shan B, Guo L, Lv S, Li F.** Compound Heterozygous Mutations in TGM1 Causing a Severe Form of Lamellar Ichthyosis: A Case Report. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2022:583-588.
5. **Farasat S, Wei M-H, Herman M, et al.** Novel transglutaminase-1 mutations and genotype–phenotype investigations of 104 patients with autosomal recessive congenital ichthyosis in the USA. Journal of medical genetics. 2009;46(2):103-111.
6. **Vahlquist A, Fischer J, Törmä H.** Inherited nonsyndromic ichthyoses: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment. American Journal of Clinical Dermatology. 2018;19(1):51-66.
7. **Sun Q, Burgren NM, Cheraghlou S, et al.** The genomic and phenotypic landscape of ichthyosis: an analysis of 1000 kindreds. JAMA dermatology. 2022;158(1):16-25.
8. **Hennies HC, Küster W, Wiebe V, Krebsová A, Reis A.** Genotype/phenotype correlation in autosomal recessive lamellar ichthyosis. The American Journal of Human Genetics. 1998;62(5):1052-1061.