

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG



CHU THỊ HÀ

**NGHIÊN CỨU KIỂU GEN, KIỂU HÌNH
VÀ KẾT QUẢ CHĂM SÓC HỖ TRỢ
BỆNH DÀY MÓNG BẨM SINH
Ở TRẺ EM**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HẢI PHÒNG - 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG

CHU THỊ HÀ

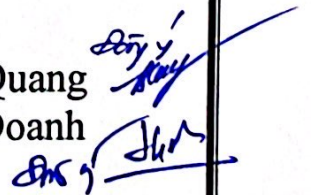
**NGHIÊN CỨU KIỂU GEN, KIỂU HÌNH
VÀ KẾT QUẢ CHĂM SÓC HỖ TRỢ
BỆNH DÀY MÓNG BẨM SINH
Ở TRẺ EM**

Chuyên ngành : Nhi khoa
Mã số : 9720106

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS Vũ Văn Quang
2. PGS.TS Lê Hữu Doanh



HẢI PHÒNG - 2023

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của tôi. Các kết quả nêu ra trong luận án là trung thực và chưa được tác giả công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Nghiên cứu sinh

Chu Thị Hà

LỜI CẢM ƠN

Với sự biết ơn sâu sắc, tôi xin trân trọng cảm ơn:

Đảng Ủy, Ban Giám Hiệu, Phòng Quản lý Đào tạo Sau đại học, Bộ môn Nhi-Trường Đại học Y Dược Hải Phòng cùng các Khoa, Bộ môn, Phòng ban trong toàn trường, toàn thể các thầy cô đã hết lòng giúp đỡ và tạo điều kiện cho tôi trong quá trình học tập và công tác.

Tôi xin bày tỏ lòng cảm ơn sâu sắc:

PGS.TS Vũ Văn Quang, người thầy đã luôn đồng hành cùng tôi trong suốt chặng đường học tập nghiên cứu sinh. Thầy đã luôn động viên, giúp đỡ tôi và đóng góp rất nhiều ý kiến quý báu để tôi hoàn thành được luận án này.

PGS.TS Lê Hữu Doanh, người thầy đã luôn chia sẻ những kiến thức vô cùng quý báu cho tôi và cũng hết lòng ủng hộ tôi trong thời gian lấy số liệu tại Hà Nội.

Tôi xin chân thành cảm ơn:

Ban Giám đốc và cán bộ nhân viên của Bệnh viện Da Liễu Trung Ương và Bệnh viện Quốc tế Green cũng như Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng đã giúp tôi trong quá trình lấy số liệu, học tập và công tác.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc:

Gia đình tôi: bố mẹ, anh chị, chồng và các con tôi. Họ là chỗ dựa vững chắc và sự cổ vũ tinh thần tuyệt vời cho tôi. Tôi cũng xin gửi lời tri ân đến đồng nghiệp, bạn bè và những người đã hỗ trợ tôi để hoàn thành được luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn.

Nguyễn cứu sinh

Chu Thị Hà

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

STT	PHẦN VIẾT TẮT	PHẦN VIẾT ĐẦY ĐỦ
1	ALT	Alanine transaminase
2	AST	Aspartate transaminase
3	cDNA	complementary deoxyribonucleic acid
4	CRP	C-reactive protein Protein phản ứng C
5	DNA	Deoxyribonucleic acid
6	DMBS	Dày móng bẩm sinh
7	IPCRR	International Pachyonychia Congenita Research Registry Cơ quan đăng ký nghiên cứu dày móng bẩm sinh quốc tế
8	<i>KRT</i>	Keratin ở người
9	MIM	Mendelian Inheritance in Man Di truyền Mendel ở người
10	NST	Nhiễm sắc thể
11	OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man Bệnh di truyền theo quy luật Mendel ở người trực tuyến
12	PC	Pachyonychia Congenita Dày móng bẩm sinh
13	PCR	Polymerase-Chain-Reaction Phản ứng chuỗi polymerase

MỤC LỤC

	Trang
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Khái quát bệnh dày móng bẩm sinh.....	Error! Bookmark not defined.
1.2. Kiểu gen và kiểu hình bệnh dày móng bẩm sinh.....	6
1.3. Điều trị, chăm sóc hỗ trợ và phòng bệnh bệnh dày móng bẩm sinh.....	24
1.4. Các nghiên cứu về bệnh dày móng bẩm sinh trên thế giới và Việt Nam	29
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	33
2.1. Đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu	33
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	34
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	57
3.1. Xác định tỷ lệ dày móng ở trẻ em tại bệnh viện Da Liễu Trung Ương và Quốc tế Green từ 1/8/2019-30/8/2021	57
3.2. Mô tả kiểu gen và kiểu hình của các bệnh nhân dày móng bẩm sinh.....	64
3.3. Nhận xét kết quả điều trị, can thiệp chăm sóc hỗ trợ cho bệnh nhân dày móng bẩm sinh trong 6 tháng.....	81
Chương 4: BÀN LUẬN.....	91
4.1. Tỷ lệ dày móng ở trẻ em tại bệnh viện Da Liễu Trung Ương và Quốc tế Green từ 1/8/2019-30/8/2021	91
4.2. Kiểu gen và kiểu hình của bệnh nhân dày móng bẩm sinh.....	98
4.3. Kết quả điều trị can thiệp chăm sóc hỗ trợ cho bệnh nhân dày móng bẩm sinh trong 6 tháng.....	11616
KẾT LUẬN.....	12424
KIẾN NGHỊ	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1 Một số gen Keratin ở người.....	5
Bảng 1.2 Tương quan kiểu hình và kiểu gen	20
Bảng 2.1 Chỉ số, biến số mục tiêu 1.....	36
Bảng 2.2 Chỉ số, biến số mục tiêu 2.....	37
Bảng 2.1 Chỉ số, biến số mục tiêu 3.....	40
Bảng 2.4 Phân loại mức độ thiếu máu theo WHO.....	48
Bảng 2.5 Chỉ số bạch cầu bình thường ($\times 10^9/l$) theo Nelson Textbook of Pediatrics	48
Bảng 3.1 Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi	57
Bảng 3.2 Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu	58
Bảng 3.3 Đặc điểm vi sinh của đối tượng nghiên cứu.....	59
Bảng 3.4 Đặc điểm huyết học của các nhóm bệnh nhân	60
Bảng 3.5 Đặc điểm hóa sinh máu của các nhóm bệnh nhân.....	61
Bảng 3.6 Phân bố bệnh lý của đối tượng nghiên cứu	62
Bảng 3.7 Phân bố bệnh nhân dày móng bẩm sinh theo thời gian xuất hiện triệu chứng dày móng.....	63
Bảng 3.8 Phân bố bệnh nhân dày móng bẩm sinh theo triệu chứng dày sừng gan bàn chân.....	63
Bảng 3.9 Đặc điểm chung của bệnh nhân dày móng bẩm sinh	64
Bảng 3.10 Phân bố bệnh nhân theo tiền sử xử lý ngoại khoa móng.....	65
Bảng 3.11 Phân bố bệnh nhân theo thời điểm xuất hiện triệu chứng dày sừng bàn chân.....	65
Bảng 3.12 Một số vấn đề liên quan đến triệu chứng dày sừng bàn chân của bệnh nhân dày móng bẩm sinh	65
Bảng 3.13 Kiểu gen của bệnh nhân dày móng bẩm sinh.....	66

Bảng 3.14 Kiểu hình thường gặp của bệnh nhân dày móng bẩm sinh	67
Bảng 3.15 Phân bố kiểu hình bàn chân theo từng thời điểm	68
Bảng 3.16 Phân bố bệnh nhân theo tiền sử nhiễm trùng móng	68
Bảng 3.17 Mối liên quan kiểu hình và kiểu gen	79
Bảng 3.18 Phân bố các triệu chứng xuất hiện trong khoảng thời gian theo dõi	81
Bảng 3.19 Thang điểm đau của bệnh nhân trước và sau điều trị, can thiệp ...	81
Bảng 3.20 Sự thay đổi các triệu chứng trước và sau khi điều trị can thiệp chăm sóc hỗ trợ	82
Bảng 3.21 Sự thay đổi tần suất chăm sóc móng và bàn chân trước và sau điều trị của bệnh nhân dày móng bẩm sinh.....	84
Bảng 3.22 Sự thay đổi số lần đau bàn chân/tuần của bệnh nhân dày móng bẩm sinh	85
Bảng 3.23 Sự thay đổi số lần móng tay ảnh hưởng đến cuộc sống hàng ngày/tuần của bệnh nhân dày móng bẩm sinh	85
Bảng 3.24 Sự thay đổi số cơn đau chân làm phiền giấc ngủ/tuần của bệnh nhân dày móng bẩm sinh.....	86
Bảng 3.25 Sự thay đổi về số lần bệnh dày móng bẩm sinh cản trở công việc nhà(a) /tuần của bệnh nhân	86
Bảng 3.26 Sự thay đổi về số lần đau bàn chân ảnh hưởng đến hoạt động xã hội và giải trí trong tuần của bệnh nhân dày móng bẩm sinh	87
Bảng 3.27 Sự thay đổi về số lần đau bàn chân ảnh hưởng đến hoạt động chơi thể thao trong tuần của bệnh nhân dày móng bẩm sinh.....	87
Bảng 3.28 Sự thay đổi về số lần bệnh dày móng bẩm sinh ảnh hưởng đến làm việc hoặc học tập trong tuần của bệnh nhân dày móng bẩm sinh.....	88
Bảng 3.29 Sự thay đổi về số lần tổn thương da trong tuần ảnh hưởng đến quan hệ với bạn bè, người quen của bệnh nhân dày móng bẩm sinh	88

Bảng 3.30 Sự thay đổi số vấn đề của bệnh dày móng bẩm sinh khiến bệnh nhân cần chăm sóc bản thân.....	89
Bảng 3.31 So sánh sự thay đổi điểm trung bình chất lượng cuộc sống của bệnh nhân dày móng bẩm sinh.....	89

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1 Keratin đột biến trong PC.	6
Hình 1.2 Sơ đồ cấu trúc protein cơ bản của sợi keratin	9
Hình 1.3 Đột biến xóa nucleotid	11
Hình 1.4 Danh sách đột biến PC và phần trăm các kiểu đột biến PC.....	13
Hình 1.5 Phả hệ một gia đình mắc bệnh DT trội trên NST thường.....	14
Hình 1.6 Sự phát triển của các tổn thương giống dày sừng lòng bàn chân ở chuột không có Krt16, lúc 2 tuần tuổi, lúc 4 tuần, lúc 8 tuần.....	15
Hình 1.7 Biểu hiện dày móng của bệnh nhân dày móng bẩm sinh.....	16
Hình 1.8 Những dấu hiệu phổ biến của bệnh dày móng bẩm sinh.....	20
Hình 2.1 Sơ đồ nghiên cứu.....	35
Hình 3.1 Phân bố đối tượng nghiên cứu theo giới.....	57
Hình 3.2 Phân bố đối tượng nghiên cứu theo địa dư	58
Hình 3.3 Đặc điểm một số chỉ số cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu....	59
Hình 3.4 Kiểu hình dày móng tay, móng chân của bệnh nhân dày móng bẩm sinh	67
Hình 3.5 Các kiểu hình khác của bệnh nhân dày móng bẩm sinh.....	69
Hình 3.6 Bệnh nhân số 1- Trần Hữu A, nam, 5 tuổi.....	70
Hình 3.7 Bệnh nhân số 2- Nguyễn Đức Q, nam, 9 tuổi.....	71
Hình 3.8 Bệnh nhân số 3- Lê Hoàng Kiều T, nữ, 11 tuổi.....	72
Hình 3.9 Hình ảnh mô học của tổ chức móng	73
Hình 3.10 Đột biến tại exon 1 gen K6a.....	73
Hình 3.11 Bệnh nhân số 4- Nguyễn Đăng K, nam, 5 tuổi.....	74
Hình 3.12 Bệnh nhân số 5- Nguyễn Thanh H, nữ, 9 tuổi	75
Hình 3.13 Bệnh nhân số 6- Hoàng Như Y, nữ, 6 tuổi	76
Hình 3.14 Bệnh nhân số 7- Nguyễn Đăng N, nam, 11 tuổi	77

Hình 3.15 Bệnh nhân số 8- Bùi Ngọc Gia H, nam, 1 tuổi	78
Hình 3.16 Cấu trúc Protein K17.....	79
Hình 3.17 Sơ đồ phả hệ của 8 bệnh nhân dày móng bẩm sinh	80
Hình 3.18 Một số hình ảnh về sự cải thiện các triệu chứng của bệnh nhân dày móng bẩm sinh	83

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 [5]. Các triệu chứng của bệnh dày móng bẩm sinh dễ quan sát nhưng cũng dễ nhầm lẫn với các bệnh về móng khác. Các dấu hiệu lâm sàng, xét nghiệm thông thường chỉ có giá trị gợi ý đến dày móng bẩm sinh. Bệnh được chẩn đoán xác định nhờ phân tích đột biến gen Keratin [4]. Hiện nay, bệnh chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu [6], liệu pháp gen vẫn còn đang trong giai đoạn thử nghiệm. Một số nghiên cứu can thiệp nhằm nâng cao chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân PC đã đem lại thành tựu ban đầu, giúp bệnh nhân quên đi mặc cảm bệnh tật và hoà nhập cộng đồng tốt hơn [7], [8], [9]. Vì vậy, việc chẩn đoán sớm, điều trị bệnh sớm không những tránh được hậu quả của điều trị nhầm mà còn giúp chất lượng cuộc sống của bệnh nhân tốt hơn [3].

Trên thế giới, năm 1904, lần đầu tiên Muller mô tả các triệu chứng lâm sàng PC. Năm 2016, cơ quan IPCRR đã đưa ra được một bức tranh toàn cảnh,

rõ ràng hơn về bệnh PC và cho thấy các đặc điểm lâm sàng chồng chéo nhau có thể liên quan đến kiểu gen với các đột biến cụ thể ở các bệnh nhân PC [10].

Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về bệnh dày móng bẩm sinh. Tuy nhiên báo cáo đầu tiên về bệnh nhân bị dày móng bẩm sinh tại Hải Phòng được chẩn đoán xác định bằng phân tích gen Keratin đã giúp tăng nhận thức của cán bộ y tế và người dân về một bệnh hiếm gặp và dễ nhầm lẫn. Từ đó, mở rộng nghiên cứu sàng lọc, chẩn đoán xác định cũng như quản lý chăm sóc cho những bệnh nhân PC ở Việt Nam.

Do đó, làm cách nào để sàng lọc được bệnh nhân PC từ những bệnh nhân có biểu hiện dày móng nói chung? Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm thường quy và di truyền học của bệnh dày móng bẩm sinh ở bệnh nhân Việt Nam như thế nào? Các biện pháp điều trị nhằm nâng cao chất lượng cuộc sống cho các bệnh nhân đó ra sao? 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 3 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 kiểu hình và kiểu gen của các bệnh nhân dày móng bẩm sinh.*
3. *Nhận xét kết quả điều trị, can thiệp chăm sóc hỗ trợ cho bệnh nhân dày móng bẩm sinh nói trên sau 6 tháng.*

Chúng tôi hi vọng với kết quả nghiên cứu này sẽ góp phần vào việc chẩn đoán sớm, chăm sóc đúng cho bệnh nhân dày móng bẩm sinh tại Việt Nam.

Chương 1: TỔNG QUAN

1.1. Khái quát bệnh dày móng bẩm sinh

1.1.1. Một số bệnh lý về móng thường gặp ở trẻ em

Bệnh móng tay ở trẻ sơ sinh và trẻ em là không phổ biến. Tỷ lệ mắc bệnh về móng thay đổi 3 đến 11% [11]. Các báo cáo về bệnh lý móng ở trẻ em tương đối ít và dữ liệu dịch tễ học cũng khác nhau, nhưng đều thấy sự gia tăng tỷ lệ mắc bệnh. Có nhiều nguyên nhân gây bệnh lý về móng như di truyền, bẩm sinh, nhiễm trùng, chấn thương... Một số bệnh lý thường gặp ở trẻ em:

1.1.1.1 Bệnh của giai đoạn sơ sinh đến 1 tuổi

- Ngón tay dài trắng: có thể bẩm sinh hoặc mắc phải, 80% các trường hợp có phối hợp với bệnh phổi.
- Hội chứng móng-xương bánh chè: do đột biến gen *LIM Homeobox Transcription Factor 1 Beta (LMX1B)*, nằm trong nhiễm sắc thể (NST) 9q34. Tứ chứng lâm sàng gồm những thay đổi ở móng tay, đầu gối và khuỷu tay, cũng như sự hiện diện của sừng chấu.
- Móng quắp: tình trạng này có thể gây viêm nhiễm trùng móng.
- Loạn sản ngoại bì: một nhóm rối loạn bẩm sinh phức tạp, được đặc trưng bởi sự phát triển bất thường ở hai hoặc nhiều cấu trúc ngoại bì (tóc, móng tay, răng và tuyến mồ hôi).
- Một số bệnh móng bẩm sinh khác như móng cong ngón chân thứ 4, thiếu móng, dày móng bẩm sinh, bệnh Darier...

1.1.1.2. Bệnh của giai đoạn 1 đến 3 tuổi

- Bệnh xơ cứng bì bẩm sinh là một rối loạn di truyền rất hiếm gặp. Lâm sàng gồm loạn dưỡng móng tay, bạch sản miệng và tăng sắc tố da lan rộng.
- Epidermolysis bullosa (EB) là một nhóm các rối loạn di truyền với kiểu di truyền trội hoặc lặn trên NST thường và do hơn 300 đột biến (ĐB) trong gen

mã hóa các protein biểu bì khác nhau. Lâm sàng gồm các bất thường về móng tay, mụn nước trên da [12].

- Lệch ngón chân cái bẩm sinh: bản móng bị lệch trục sang bên. Tổn thương thường bị hai bên, chỉ ở ngón cái. Móng có thể dày lên hình tam giác; mất đi độ trong suốt; thường có màu xám, xanh lục [13].

- Tăng sản nếp móng bẩm sinh: Bệnh hay gặp ở ngón cái, như một cái môi phì đại ở phía bên của bản móng. Lâm sàng chủ yếu là viêm cấp tính tại chỗ do móng chân mọc lên, sưng tấy và đỏ của môi phì đại gây đau đớn.

1.1.1.3. Giai đoạn 3 đến 5 tuổi

- Viêm ngón xa bong nước: nhiễm khuẩn có bong nước (kích thước từ 10 mm đến 30 mm) ở đốt xa của một hoặc nhiều ngón. Nguyên nhân là liên cầu tan huyết beta nhóm A hoặc tụ cầu vàng kháng methicilin [14].

- Ngoài ra bệnh nhân có thể bị các bệnh do virus như herpes simplex, mụn cóc; các bệnh khác như lichen phẳng, sọc đen dọc móng...

1.1.2. Định nghĩa bệnh dày móng bẩm sinh

Dày móng bẩm sinh là bệnh di truyền gen trội trên NST thường hiếm gặp. Bệnh gây nên là do đột biến đột biến 1 trong 5 gen Keratin *KRT6A*, *KRT6B*, *KRT6C*, *KRT16*, *KRT17* trên NST 12q và 17q, làm rối loạn tổng hợp Keratin, là một protein có ở móng, da [4]. Khi thiếu hụt Keratin gây nên các triệu chứng tổn thương trên lâm sàng ở hệ thống da và móng như dày móng, loạn dưỡng móng, dày sừng lòng bàn tay bàn chân và một số biểu hiện khác như phỏng rộp gây đau đớn, bạch sản miệng, u nang lông, tăng tiết mồ hôi ở lòng bàn tay bàn chân và dày sừng nang lông trên thân và tứ chi.

1.1.3. Danh pháp, lịch sử và phân loại bệnh dày móng bẩm sinh

Danh pháp quốc tế của bệnh dày móng bẩm sinh là Pachyonychia Congenita, viết tắt là PC. Trường hợp đầu tiên của PC (có sừng trên da) ở một cô gái Ireland được mô tả bởi St George Ash đầu năm 1685 [10]. Luận án tiến

sĩ năm 1716 của Carl Musaeus về “móng tay quái dị” cho thấy ông là người đầu tiên đưa ra giả thuyết rằng chùm triệu chứng nhìn thấy trong PC đại diện cho một căn bệnh toàn thân gọi là “morbus retius”. Muller đã mô tả và có báo cáo về bệnh PC vào năm 1904 [11]. Các báo cáo tiếp theo được công bố vào năm 1905 bởi Wilson và năm 1906 bởi Jadassohn và Lewandowsky; hai tác giả này đã nói đến thuật ngữ PC [12]. Dạng PC có u nang bã đậu lan rộng lần đầu tiên được Jackson và Lawler mô tả trong tài liệu năm 1951 [13]. Năm 1994, cơ sở phân tử của PC đã được làm sáng tỏ, bệnh do đột biến bốn gen keratin K6a hoặc K16 hoặc K6b hoặc K17 [14].

Trước đây, việc phân loại bệnh PC dựa trên các báo cáo trường hợp và nhóm nhỏ ca bệnh, rối loạn lâm sàng bệnh đã được chia thành 2 loại chính: Pachyonychia congenita loại 1 do đột biến gen mã hóa keratin 6A (*KRT6A*) hoặc keratin 16 (*KRT16*). Pachyonychia congenita loại 2 do các ĐB ở keratin 6B (*KRT6B*) hoặc keratin 17 (*KRT17*). Hai typ này có thể phân biệt với nhau nhờ triệu chứng răng tự nhiên ở thời kỳ sơ sinh [4]. Hiện nay, dựa trên dữ liệu từ IPCRR, phân loại PC là dựa vào gen ĐB [10], [12], [15]. Cách phân loại theo gen ĐB gây bệnh PC-K6a (do đột biến gen *KRT6A*), PC-K6b (do ĐB gen *KRT6B*), PC-K6c (do ĐB gen *KRT6C*), PC-K16 (do ĐB gen *KRT16*), PC-K17 (do ĐB gen *KRT17*)

Bảng 1.1: Một số gen Keratin ở người

Số TT	Gen	OMIM	Vị trí trên NST	Protein
1	<i>KRT6A</i>	148041	12q13.13	Keratin, type II cytoskeletal 6A
2	<i>KRT6B</i>	148042	12q13.13	Keratin, type II cytoskeletal 6B
3	<i>KRT6C</i>	612315	12q13.13	Keratin, type II cytoskeletal 6C
4	<i>KRT16</i>	148067	17q21.2	Keratin, type I cytoskeletal 16
5	<i>KRT17</i>	148069	17q21.2	Keratin, type 1 cytoskeletal 17

* Nguồn: Theo Smith và cộng sự (2017) [4]

1.1.4. Dịch tễ học bệnh dày móng bẩm sinh

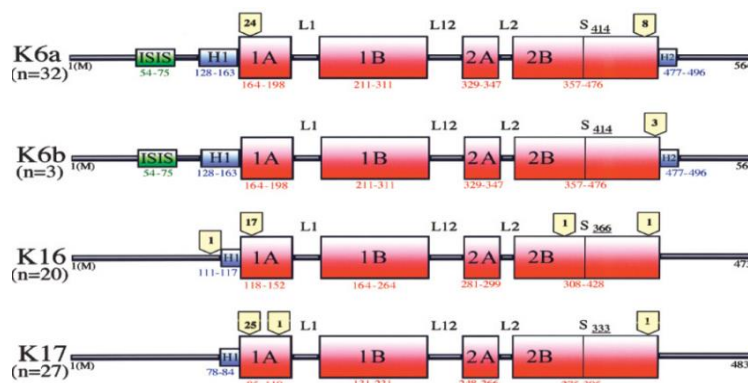
- Tần suất: ước tính số lượng bệnh nhân PC trên toàn thế giới mắc bệnh này vào khoảng từ 1.000 đến 10.000 ca [1]. Cơ quan IPCRR đã báo cáo có 118 đột biến trên 1038 bệnh nhân trong 547 gia đình mắc bệnh dày móng bẩm sinh được xác nhận về mặt di truyền vào tháng 1 năm 2021 [2].
- Giới: trong bệnh PC không có sự khác biệt về giới mắc bệnh [4].
- Tuổi: bệnh thường xuất hiện sau sinh với biểu hiện dày móng tay chân [4].

1.2. Kiểu gen và kiểu hình bệnh dày móng bẩm sinh

1.2.1. Kiểu gen bệnh dày móng bẩm sinh

1.2.1.1. Gen và chức năng của gen gây bệnh dày móng bẩm sinh

Trong bài báo năm 2005 của Leachman, hơn 82 đột biến trong bốn gen keratins *K6a*, *K6b*, *K16* và *K17* được xác định độc lập. Gần như tất cả các đột biến được báo cáo xảy ra ở phần đầu hoặc phần cuối của miền trung tâm gen keratin. Những vùng này được gọi là vùng ranh giới chuỗi xoắn của polypeptit keratin, vùng khởi đầu chuỗi xoắn (trong miền 1A) và vùng kết thúc chuỗi xoắn (trong miền 2B). Những vùng này cực kỳ quan trọng đối với sự liên kết đầu cuối của các tiểu đơn vị protein trong tập hợp các sợi keratin. Hơn nữa, nó đại diện cho các đột biến điểm hay gặp trong tất cả các gen keratin có liên quan đến kiểu hình bệnh tật ở người hiện nay.



Hình 1.1: Keratin đột biến trong PC

* Nguồn: Theo Leachman và cộng sự (2005) [6]

Chú thích: Giản đồ tổ chức miền protein của bốn keratins liên kết với PC (K6a, K6b, K16 và K17). Vị trí gần đúng của đột biến được biểu thị bằng các ô đánh số. Các con số trong các ô cho biết số gia đình được báo cáo có đột biến trong vùng này, tức là số lần xuất hiện đột biến độc lập. Lưu ý rằng phần lớn các đột biến được tìm thấy trong hoặc gần vùng khởi đầu tháo xoắn ở miền 1A hoặc vùng kết thúc tháo xoắn ở cuối miền 2B. Các con số bên dưới biểu đồ đại diện cho số dư axit amin trong chuỗi protein. Các miền được hiển thị bao gồm hộp Integrated Sets of Information Systems - ISIS (màu xanh lá cây) và miền phụ tương đồng H1 và H2 (màu xanh lam) và các miền cuộn dây 1A, 1B, 2A và 2B (màu đỏ), được phân tách bằng các trình liên kết không xoắn L1, L12 và L2 (đen). Lặp lại luân phiên (S) được gạch dưới.

Gen gây bệnh dày móng bẩm sinh là một trong 5 gen *KRT6A*, *KRT6B*, *KRT6C* (12q13.13), *KRT16*, *KRT17* (17q21.2):

Gen KRT6A

- Cấu trúc: cDNA bao gồm 9 exon và 2450 cặp acid base mã hoá 564 amino acid.
- Chức năng: mã hoá protein keratin 6A, đây là một nhóm protein có cấu trúc dạng lưới, cứng, là cấu trúc cơ bản của một số tế bào như da, móng và một số mô. Keratin 6A được sản xuất ở móng tay, móng chân, da lòng bàn tay, lòng bàn chân và niêm mạc bên trong khoang miệng. Những sợi keratin này tạo thành một mạng lưới dày đặc cung cấp sức mạnh và khả năng phục hồi cho da, móng và các mô khác, giúp các mô khỏi sự hư hại do ma sát cùng các tác động vật lý hàng ngày khác. Keratin 6A còn có vai trò quan trọng trong việc làm lành vết thương [4].

Gen KRT6B

- Cấu trúc: cDNA gồm có 9 exon, 2331 cặp acid base, 564 amino acid
- Chức năng: gen mã hoá protein keratin K6b có cấu trúc dạng lưới, cứng tạo nên khung một số tế bào ở mô da, tóc, móng. Keratin 6b được sản xuất ngay tại móng tay, nang lông, và da ở lòng bàn chân, bàn tay, tuyến bã nhờn của da. Những sợi keratin này tạo thành một mạng lưới dày đặc cung cấp sức mạnh và khả năng phục hồi cho da, móng tay và các mô khác, bảo vệ các mô

này khỏi sự hư hại do ma sát, tác động vật lý khác. Ngoài ra, keratin 6b có liên quan đến việc chữa lành vết thương [4].

Gen KRT6C

- Cấu trúc: cDNA bao gồm 9 exon, 2345 cặp acid base, 564 amino acid
- Chức năng: gen mã hoá protein keratin K6c có cấu trúc dạng lưới, cứng tạo lên khung một số tế bào ở mô da, tóc, móng. Keratin 6c chủ yếu được tìm thấy trong da. Những sợi keratin này tập hợp thành các mạng lưới dày đặc cung cấp sức mạnh và khả năng phục hồi cho da, móng tay và các mô khác. Mạng lưới các sợi trung gian keratin bảo vệ các mô này khỏi bị hư hại do ma sát và các căng thẳng vật lý hàng ngày khác [4].

Gen KRT16

- Cấu trúc: cDNA bao gồm 8 exon, 1720 cặp acid base, 473 amino acid.
- Chức năng: gen mã hoá protein keratin 16. Keratin này là một nhóm các protein cứng, xơ tạo thành khung cấu trúc của một số tế bào, đặc biệt là các tế bào tạo nên da, tóc và móng. Keratin 16 được sản xuất ở móng tay, da ở lòng bàn tay và lòng bàn chân và niêm mạc miệng nằm bên trong miệng. Keratin 16 hợp tác với keratin 6a, để tạo thành các phân tử gọi là sợi trung gian keratin. Những sợi tơ này tập hợp thành các mạng lưới dày đặc cung cấp sức mạnh và khả năng phục hồi cho da, móng tay và các mô khác. Mạng lưới các sợi trung gian keratin bảo vệ các mô này khỏi bị hư hại do ma sát và các căng thẳng vật lý hàng ngày khác. Keratin 16 cũng nằm trong số nhiều keratin có liên quan đến việc chữa lành vết thương [4].

Gen KRT17

- Cấu trúc: cDNA bao gồm 8 exon, 1574 cặp acid base, 432 amino acid.
- Chức năng: gen mã hoá protein keratin K17. Keratin là một nhóm các protein cứng, xơ tạo thành khung cấu trúc của một số tế bào, đặc biệt là các tế bào tạo nên da, tóc, móng và các mô tương tự. Keratin 17 được sản xuất trong

móng tay, nang lông và da ở lòng bàn tay và lòng bàn chân. Nó cũng được tìm thấy trong tuyến bã nhờn của da, sản sinh ra một chất nhờn gọi là bã nhờn thường bôi trơn da và tóc. Keratin 17 hợp tác với keratin 6b, để tạo thành các phân tử được gọi là sợi trung gian keratin. Những sợi tơ này tập hợp thành các mạng lưới dày đặc cung cấp sức mạnh và khả năng phục hồi cho da, móng tay và các mô khác. Mạng lưới các sợi trung gian keratin bảo vệ các mô này khỏi bị hư hại do ma sát và các căng thẳng vật lý hàng ngày khác. Keratin 17 cũng nằm trong số nhiều keratin có liên quan đến việc chữa lành vết thương [4].

Các keratins là các protein dạng sợi trung gian điển hình của biểu mô, cho thấy mức độ đa dạng phân tử vượt trội. Ở người tồn tại 54 gen keratin chức năng. Là một phần của tế bào biểu mô, keratins rất quan trọng đối với sự ổn định cơ học và tính toàn vẹn của các tế bào và mô biểu mô. Hơn nữa, một số keratins cũng có chức năng điều tiết và tham gia vào các con đường truyền tín hiệu nội bào, ví dụ như bảo vệ khỏi căng thẳng, chữa lành vết thương.

Các protein keratin tạo thành một mạng lưới trung gian trong tất cả các tế bào biểu mô. Biểu mô ở các vị trí khác nhau trong cơ thể thì các keratin ở đó cũng khác nhau. Các keratin liên quan đến bệnh dày móng bẩm sinh là thành phần cấu tạo lên móng tay, móng chân, lòng bàn tay, lòng bàn chân, niêm mạc miệng, tóc. Do đó, khi bị đột biến gen keratin thường gây ra tổn thương ở những vị trí cơ thể vừa nêu. Hầu hết các đột biến nằm ở vùng 1A và 2B của các gen keratin [17].



Hình 1.2: Sơ đồ cấu trúc protein cơ bản của sợi keratin

* Nguồn: theo Smith và cộng sự (2017) [4]

Chú thích: cấu trúc protein cơ bản của sợi keratin: bao gồm một thanh xoắn ốc được chia thành 4 miền (1A, 1B, 2A, 2B) được kết nối với nhau bằng các liên kết không xoắn (L1, L12, L2). Một mô-đun khởi tạo xoắn và phân đoạn mô-đun kết thúc xoắn có thể được tìm thấy ở hai đầu của thanh xoắn ốc alpha (kí hiệu màu đỏ) và được bảo tồn cao theo trình tự giữa các keratin. Như với hầu hết các rối loạn keratin khác, hầu hết các đột biến ở PC xảy ra trong các miền ranh giới xoắn được bảo tồn cao ở cuối miền que. Chức năng thích hợp của các vùng được bảo tồn cao này dường như rất quan trọng đối với sự lắp ráp sợi keratin bình thường và tính toàn vẹn tế bào học, đột biến dẫn đến sự mong manh của tế bào. Miền đầu không xoắn (V1) và miền đuôi (V2) bao quanh cấu trúc protein cơ bản.

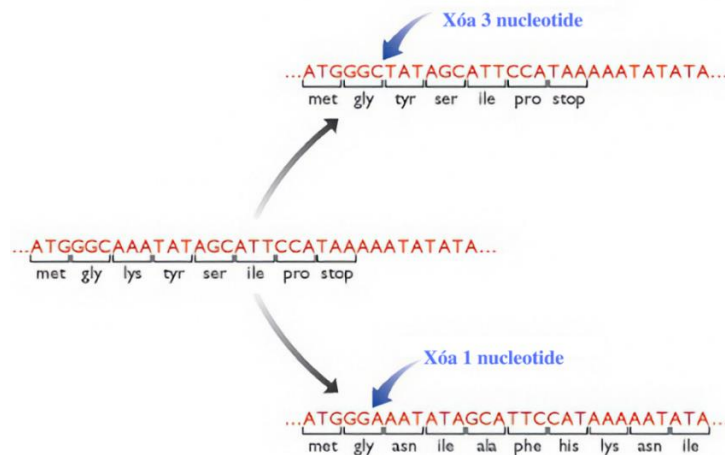
1.2.1.2. Đột biến gen

Đột biến gen là sự thay đổi trong trình tự nucleotide của một vùng ngắn của một gen [18], [29]. Các loại đột biến:

Đột biến điểm

- Đột biến im lặng: sự thay thế nucleotit mã hóa cho cùng một loại axit amin; do đó, không có sự thay đổi trong trình tự axit amin hoặc chức năng của protein.
- Đột biến thiếu sót: khi sự thay thế nucleotide dẫn đến thay đổi axit amin. Đột biến sai nghĩa có tác động khác nhau nhưng có thể dẫn đến giảm hoặc thay đổi chức năng protein (ví dụ: bệnh hồng cầu hình liềm).
- Đột biến vô nghĩa: khi sự thay thế bazơ dẫn đến stop codon và kết quả các sản phẩm protein này bị cắt ngắn và thường không có chức năng.
- Đột biến dịch khung: việc thêm hoặc xóa các nucleotide không chia hết cho 3, dẫn đến việc đọc sai các nucleotide xuôi dòng. Những protein này có thể ngắn hơn hoặc dài hơn, và chức năng protein có thể bị gián đoạn hoặc thay đổi (ví dụ: chứng loạn dưỡng cơ Duchenne) [19].

Đột biến xóa một hoặc nhiều axit bazơ: làm thay đổi trình tự DNA bằng cách loại bỏ ít nhất một nucleotide trong gen, do đó có thể thay đổi chức năng của protein hoặc ảnh hưởng các protein khác.



Hình 1.3: Đột biến xóa nucleotid

* Nguồn: theo Brown và cộng sự (2002) [20].

Đột biến thêm một hoặc nhiều axit bazơ: việc chèn các cặp acid bazơ bổ sung có thể dẫn đến dịch chuyển khung tùy thuộc vào việc có hay không các bội số của ba cặp acid bazơ được chèn vào.

Đột biến vừa xóa, vừa thêm: ĐB này xảy ra khi sự xóa và chèn xảy ra đồng thời ở cùng một vị trí trong gen. Trong một ĐB chèn đoạn, ít nhất một nucleotide bị loại bỏ và ít nhất một nucleotide được chèn vào do đó protein tạo thành có thể không hoạt động bình thường.

Đột biến lặp lại: thường gắn liền với ĐB lặp đoạn NST khiến cho một hoặc nhiều nucleotit trong gen được sao chép và lặp lại bên cạnh trình tự ADN ban đầu, dẫn đến có thể làm thay đổi chức năng của protein được tạo ra từ gen.

Đảo đoạn: sự đảo ngược làm thay đổi hơn một nucleotit trong gen bằng cách thay thế trình tự ban đầu bằng trình tự tương tự theo thứ tự ngược lại [20].

Nguyên nhân của đột biến: có nhiều nguyên nhân dẫn đến ĐB gen như: lỗi trong sao chép DNA, lỗi trong tái tổ hợp DNA, hóa chất gây hại cho DNA [19], [21].

Đột biến trong gen keratin làm thay đổi cấu trúc của protein keratin, ngăn chặn các protein này hình thành mạng lưới mạnh mẽ, ổn định trong các

tế bào. Không có mạng lưới này, các tế bào da trở nên mỏng manh và dễ bị tổn thương, khiến da không chịu được ma sát và chấn thương nhẹ ngay cả các hoạt động bình thường như đi bộ cũng có thể khiến các tế bào da bị phá vỡ, dẫn đến sự hình thành các mụn nước và vết chai nghiêm trọng, đau đớn. Các keratin khiếm khuyết cũng làm gián đoạn sự phát triển và chức năng của các tế bào trong nang lông và móng, dẫn đến các triệu chứng khác của bệnh dày móng bẩm sinh.

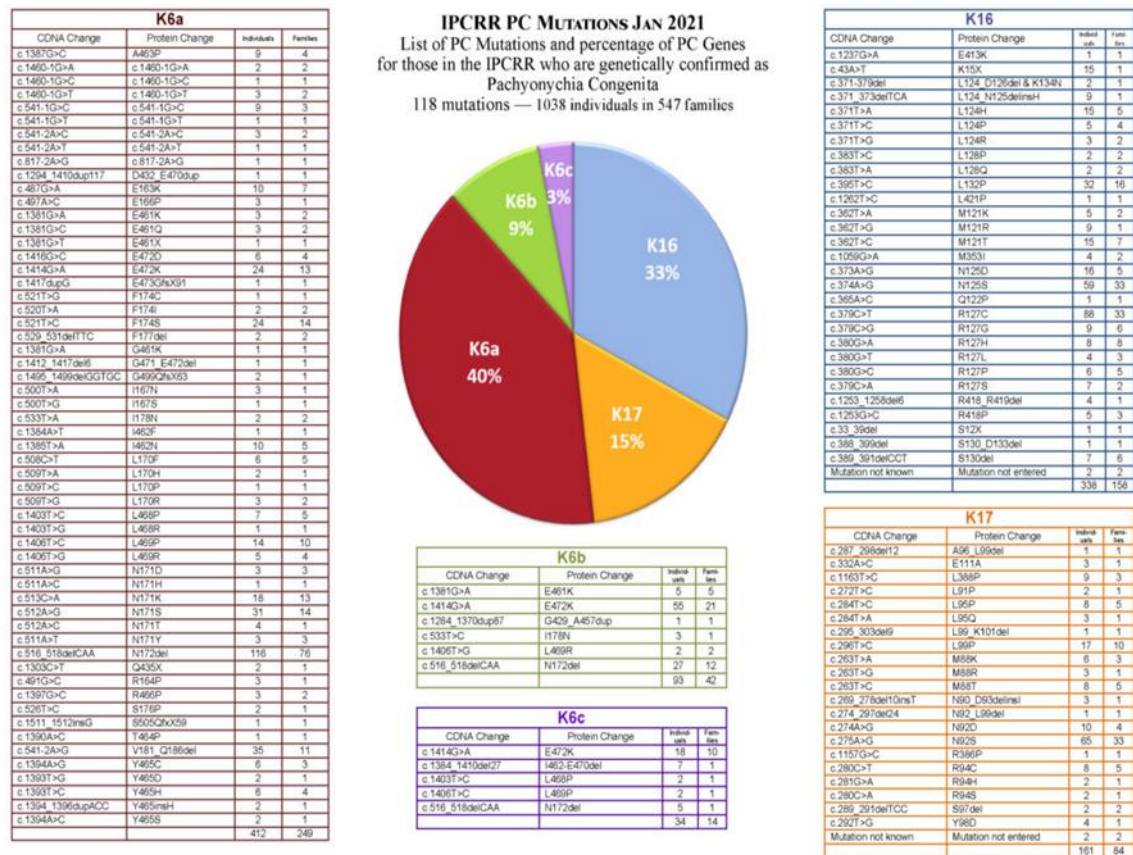
1.2.1.3. Đặc điểm kiểu gen đột biến gây bệnh dày móng bẩm sinh

Tính đến tháng 1 năm 2021, IPCRR đã thống kê trên thế giới có 1038 bệnh nhân được chẩn đoán xác định PC với 118 đột biến khác nhau, trong đó có 412 bệnh nhân PC-K6a, 93 bệnh nhân PC-K6b, 34 bệnh nhân PC-K6c, 338 bệnh nhân PC-K16, 161 bệnh nhân PC-K17.

Các đột biến cụ thể đã được dự án PC quốc tế báo cáo cụ thể [2]. Trong đó, hầu hết các bệnh nhân PC đều có đột biến ở cuộn keratin 1A hoặc cuộn 2B, đặc biệt là trong vùng ranh giới được bảo tồn. Các đột biến bao gồm cả thay thế và xóa, ngoài ra còn có ĐB chèn, dịch chuyển khung [17], [22], [23]. Trong số những người mang đột biến trong *KRT6B* và *KRT6C*, các đột biến thường được tìm thấy trong miền cuộn dây 2B. Mặt khác, các đột biến trong *KRT6A*, *KRT16* và *KRT17* thường được tìm thấy trong miền cuộn dây 1A. Một số bệnh nhân có đột biến ở vùng đầu của *KRT6A* (n = 9) và *KRT16* (n = 2), trong khi đột biến ở vùng đuôi (n = 18) chỉ thấy ở bệnh nhân *KRT6A*. Hiện tại, chưa phát hiện được đột biến nào trong các cuộn dây 1B hoặc 2A.

Có 56 kiểu ĐB duy nhất đã được nhìn thấy ở những bệnh nhân có đột biến *KRT6A*, 6 ở *KRT6B*, 4 ở *KRT6C*, 16 ở *KRT16* và 20 ở *KRT17*. Trong đó, ĐB kiểu N172del (n = 109) của *KRT6A* phổ biến nhất, cũng kiểu ĐB này trong *KRT6B* là phổ biến thứ hai (n = 26) và đột biến phổ biến thứ ba là đột biến trong *KRT6C* được thấy (n = 5). ĐB kiểu E472K cũng là một đột biến phổ

biến được thấy ở KRT6A (n =19), KRT6B (n =52) và KRT6C (n=15) bệnh nhân. ĐB kiểu N125S (n = 17) là đột biến thường thấy nhất ở bệnh nhân KRT16, tiếp theo là R127C (n = 13) [22].



Hình 1.4: Danh sách đột biến PC và phần trăm các kiểu đột biến PC

* Nguồn: Janice Schwartz [2]

1.2.1.4. Đặc điểm di truyền trong gia đình

Dày móng bẩm sinh là bệnh di truyền gen trội trên NST thường nên tuân theo quy luật di truyền trội. Bệnh PC được truyền liên tục qua các thế hệ trong gia đình. Nếu trong gia đình có một con đơn độc bị bệnh thì thường là đột biến mới. Tỷ lệ mắc bệnh ở cả hai giới là như nhau.

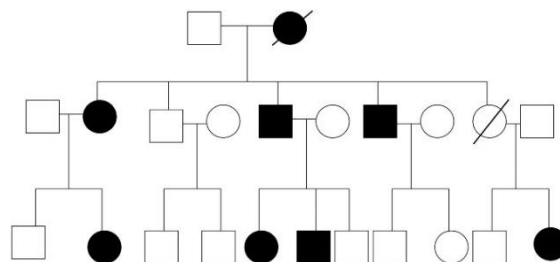
Các kiểu kết hôn trong quần thể của quy luật DT trội, NST thường là: nếu ta gọi gen trội gây bệnh là A, gen bình thường là a thì ta có các kiểu kết hôn như sau:

- | | |
|------------------------------|-----------------------------|
| 1. P : aa (lành) x Aa (bệnh) | 2. P: aa (lành) x AA (bệnh) |
| F1: 1 Aa : 3 aa | F1: 4 Aa |
| 50% bệnh, 50% lành | 100% bệnh |
| 3. P: Aa (bệnh) x Aa (bệnh) | 4. P: AA (bệnh) x Aa (bệnh) |
| F1: 1 AA : 1Aa: 1 Aa: 1aa | F1: 3 AA : 1 Aa |
| 75% bệnh, 25% lành | 100% bệnh |
| 5. P: AA (bệnh) x AA (bệnh) | |
| F1: 4 AA | |
| 100% bệnh | |

Trong quần thể dân cư chúng ta thường gặp kết hôn theo kiểu thứ nhất, bố hoặc mẹ bình thường kết hôn với người bị bệnh nhưng là dị hợp tử mang gen bệnh (Aa), cho nên khả năng sinh con của họ là 50%, còn các kiểu kết hôn khác rất hiếm gặp.

Trong các bệnh DT trội trên NST thường hay xảy ra khả năng 1, do đó con của họ có 50% nguy cơ bị bệnh do di truyền từ bố hoặc mẹ bị bệnh.

Ví dụ: phá hệ một gia đình mắc bệnh DT trội trên NST thường.



Hình 1.5: Phả hệ một gia đình mắc bệnh DT trội trên NST thường

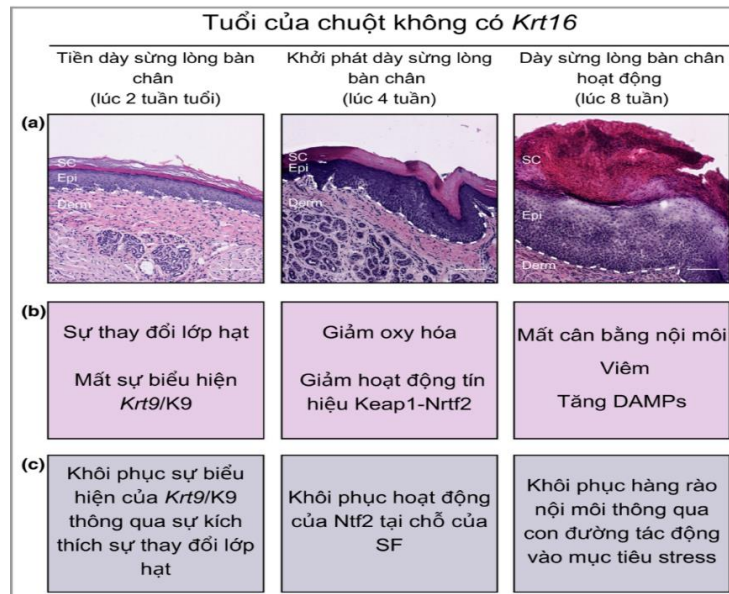
* *Nguồn: Theo David Craufurd và cộng sự (2015) [24]*

Chú thích: hình tròn là giới nữ, hình vuông là giới nam, các hình trắng thể hiện cá thể bình thường, hình đen thể hiện cá thể bị bệnh, hình gạch chéo là đã mất.

1.2.1.5. Sinh lý bệnh

Trong nghiên cứu của A.G. Ziemann và P.A. Coulombe tìm hiểu sinh lý bệnh của các tổn thương dày sừng lòng bàn chân ở chuột không có *Krt16* đã

đưa ra kết quả như sau: có ba giai đoạn tiến triển chính của các tổn thương giống dày sừng lòng bàn chân ở chuột có đột biến *Krt16*. Trước khi bắt đầu tổn thương, các tế bào sừng ở da lòng bàn tay (bàn chân) có các khuyết tật cụ thể trong biệt hóa giai đoạn cuối, bao gồm mất biểu hiện *Krt9*. Tại thời điểm khởi phát dày sừng lòng bàn chân, có sự oxy hóa tăng cao và giảm hoạt tính tín hiệu Keap1 – Nrf2. Trong quá trình dày sừng lòng bàn chân diễn ra, có một khiếm khuyết rõ của lớp biểu bì để duy trì hoặc giúp trở lại cân bằng nội môi bình thường [25]. Tuy nhiên, trong PC sự khác nhau trên lâm sàng của các bệnh nhân vẫn chưa được giải thích rõ.



Hình 1.6: Sự phát triển của các tổn thương giống dày sừng lòng bàn chân ở chuột không có *Keratin 16*, lúc 2 tuần tuổi, lúc 4 tuần, lúc 8 tuần.

* Nguồn: Theo A.G. Zieman và P.A. Coulombe (2020) [25].

Chú thích: (a) Mô học của da bàn chân không có *Krt16* ở 2, 4 và 8 tuần tuổi. Sau 2 tuần, độ dày và kiến trúc tổng thể của biểu bì bình thường, khi kiểm tra kỹ hơn, các thay đổi bao gồm sự xuất hiện bất thường của lớp hạt, có thể thấy sự tăng lên của các tế bào sừng và tỷ lệ nhân giảm ở các tế bào sừng nền đáy. Ở 4 tuần, nội soi da thấy xuất hiện các tổn thương: dày nhẹ biểu bì (dermis – Derm). Đến 8 tuần, có sự dày lên đáng kể của lớp biểu bì sống (epidermis - Epi) và lớp sừng (stratum corneum - SC), sự xâm nhập của các tế bào miễn dịch và sự ly giải tế bào siêu mô giới hạn.

(b) Những thay đổi phân tử xảy ra ở 2, 4 và 8 tuần tuổi ở da bàn chân chuột không có *Krt16* (Danger Associated Molecular Patterns - DAMPs).

(c) Các can thiệp điều trị tiềm năng cho mỗi giai đoạn phát triển của tổn thương (sulforaphane – SF)

1.2.2. Đặc điểm kiểu hình bệnh dày móng bẩm sinh

Hầu hết các bệnh nhân dày móng bẩm sinh đều biểu hiện các triệu chứng rõ ràng trước 10 tuổi như dày móng tay, móng chân, nổi hạt sừng trên da, sừng hoá lòng bàn tay chân gây đau... Ngay cả các thành viên gia đình mắc cùng loại đột biến thì biểu hiện lâm sàng và mức độ nặng nhẹ cũng khác nhau [4].

1.2.2.1. Loạn dưỡng dày móng

Đây là đặc điểm lâm sàng chủ yếu của bệnh dày móng bẩm sinh, thường thấy rõ từ vài tháng đến vài năm sau đẻ. Có hai dạng dày móng [4]:

- Móng tay dài ra hết cỡ và cong vuốt nhọn lên như móng chim do gia tăng chất sừng.
- Móng có nền móng ngừng phát triển sớm, gia tăng chất sừng ở đầu móng.

Móng có thể bị đổi màu. Bề mặt của móng tay có thể thô ráp hoặc mịn màng, đầu ngón tay xa có vẻ hơi phồng lên [12]. Cần phải chăm sóc móng liên tục để ngăn ngừa sự phát triển quá mức và chấn thương. Chứng loạn dưỡng móng thường gây khó khăn cho các hoạt động như mở lon hoặc chai nước uống.



Hình 1.7: Biểu hiện dày móng của bệnh nhân dày móng bẩm sinh

* Nguồn: theo Janice Schwartz (2021) [2]

1.2.2.2. Sừng hoá lòng bàn tay, bàn chân.

Hiện tượng sừng hóa này thường bắt đầu trong vòng vài năm đầu đời, khi trẻ bắt đầu tăng cân và tập đi. Dày sừng ở lòng bàn chân thường rõ hơn lòng bàn tay. Dày sừng khu trú, không ban đỏ, cứng, chủ yếu ở các điểm áp lực của bàn chân hoặc ở các khu vực sử dụng lâu dài trên bàn tay (ví dụ nơi chống nạng hoặc ở các nếp gấp ngón tay). Hiếm khi các vết sừng hoá, xơ chai xuất hiện ngoài lòng bàn tay, lòng bàn chân và các vùng da tiếp giáp nó. Giày hoặc đế lót chuyên dụng làm thay đổi sự phân bố áp lực trên bàn chân cũng có thể làm thay đổi hình thái của bệnh dày sừng bàn chân theo thời gian [4].

Sự phòng rộp thường xảy ra trước quá trình tăng sừng và thường có thể nhìn thấy các mụn nước ở ngoại vi của tăng sừng hoặc ở dưới các vết chai.

Dày sừng lòng bàn chân thường rất đau và mức độ khó chịu đã trải qua thường không tương xứng với mức độ dày sừng hiện tại. Các trường hợp nghiêm trọng thường phát triển thành vết nứt kèm theo nhiễm trùng thứ phát và cần phải cắt các vùng tăng sừng thường xuyên để kiểm soát cơn đau. Những cơn đau gây ra do phòng rộp khiến bệnh nhân không thể tự đi mà phải nhờ đến nạng hoặc xe lăn. Một số bệnh nhân thấy đau tăng khi thời tiết nóng bức, và giảm đi khi thời tiết mát mẻ [2].

1.2.2.3. Bạch sản miệng

Bạch sản miệng là mảng trắng dày trên lưỡi và niêm mạc miệng. Các bề mặt lợi ít bị hơn [4]. Triệu chứng này thường xuất hiện ngay sau khi sinh, có thể là dấu hiệu sớm nhất của PC và thường gây khó khăn trong việc bú mẹ và bú bình. Ở trẻ nhũ nhi, bạch sản miệng phát triển dày lên, từ trắng đến vàng và thường bị nhầm lẫn với nấm *Candida Albicans*, bệnh sùi mào gà màu trắng hoặc lưỡi có lông [4], [14].

Một biểu hiện miệng thường gặp khác là viêm khóe miệng. Viêm môi thường biểu hiện nhiễm trùng thứ phát do vi khuẩn và nấm men. Về mặt mô

học, không quan sát thấy chúng mất tế bào học. Các tổn thương niêm mạc cho thấy có lớp sừng và lớp sừng hóa rõ rệt trong khi không có lớp hạt [4].

1.2.2.4. Dày sừng dạng nang

Thường xuất hiện ở khuỷu tay, thắt lưng, đầu gối hoặc chân [2]. Triệu chứng này phổ biến ở trẻ em và ít gặp hơn ở người trưởng thành [4]. Các gai hình nang, dày sừng có mức độ khác nhau. Các dày sừng dạng nang dày lên nhiều hơn ở những người thường xuyên bò trên đầu gối để tránh đau nhức bàn chân. Các tổn thương nguyên phát gợi nhớ đến bệnh dày sừng nang lông nặng. Sự phát triển của dày sừng nang lông thường ở thời thơ ấu và chúng thường cải thiện hoặc biến mất khi bệnh nhân già đi.

1.2.2.5. U nang

Các vị trí có u nang thường là dưới da, chân lông, chân tóc. Những nang này thường xuất hiện sớm và tăng lên về số lượng ở tuổi dậy thì. U nang chứa đầy chất lỏng lành tính bắt nguồn từ các tuyến bã nhờn và có thể trên khắp cơ thể.

U nang bao gồm u nang biểu bì, và u nang lông mao như u tế bào mỡ và u nang lông. Các u nang biểu bì có kích thước và mức độ nghiêm trọng rất khác nhau. Một số bệnh nhân chỉ thỉnh thoảng có một tổn thương nhỏ hơn 1 cm, trong khi những người khác có nhiều tổn thương có đường kính lớn hơn 5 cm. Những u nang này có hình chấm, chứa chất sừng sền sệt và thường bị đau, viêm và nhiễm trùng. Loại u nang lông mao thường có hình tròn đến hình bầu dục, từ màu thịt đến vàng, không có nốt sần nằm trên mặt, thân trên và cánh tay. Những u nang này thường phải phẫu thuật hoặc loại bỏ khi chúng bị vỡ [4].

Bệnh nhân PC-1 dường như không phát triển u tế bào mỡ hoặc u nang lông. Ngược lại, bệnh nhân PC-2 phát triển tất cả các loại u nang, bao gồm u nang biểu bì, u nang lông mao. Mặc dù sự hình thành nang lông và tế bào mỡ

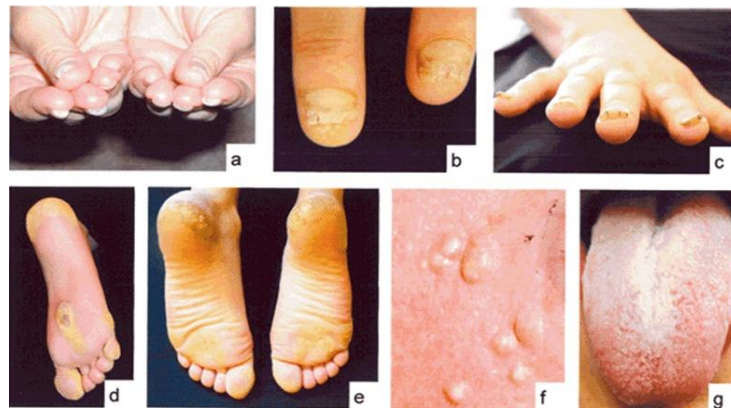
đường như là yếu tố giúp phân biệt giữa các loại PC-1 và PC-2, nhưng sự khởi phát mụn ở thời điểm dậy thì ít có ích hơn. Nói chung, nang thường gặp trong đột biến gen keratin 17. Sau này họ đã ghi nhận nhóm PC-1 cũng có u nang, tuy nhiên số lượng và vị trí ít hơn so với PC-2 [26].

1.2.2.6. Mọc răng thời kỳ sơ sinh

Hiện tượng này thường liên quan tới đột biến gen keratin 17 [12]. Răng thường xuất hiện ngay sau đẻ, một số trẻ mọc trong 30 ngày đầu đời, không đồng nhất giữa các cá thể trong cùng một gia đình. Răng sơ sinh thường nằm ở vị trí phía trước, mềm, bờ và dễ bị sâu, thường bị mất trong vài tháng đầu tiên của cuộc đời. Răng sữa có thể gây ra vết rách trên lưỡi của trẻ sơ sinh hoặc vú của mẹ trong khi cho con bú và có thể là một rủi ro khi hít phải.

Sự phát triển răng sữa và răng khôn ở trẻ bị bệnh là bình thường [4]. Trong một số trường hợp, răng chính thứ hai sẽ phát triển ngoài răng bẩm sinh nhưng cuối cùng được thay thế bằng răng vĩnh viễn bình thường trong thời thơ ấu. Ngoài răng bẩm sinh, một số người tham gia IPCRR đã báo cáo sự phát triển sớm nhiều răng ở độ tuổi 4-5 tháng cũng như một trường hợp mất răng sớm mà không được thay răng vĩnh viễn ngay lập tức.

Về mặt mô học, các nhú răng cho thấy sự tăng sản niêm mạc và sự tăng sinh không đều của rãnh răng. Không bào và phù nề tế bào chất được nhìn thấy ở lớp trên và lớp gai của niêm mạc. Họ nhìn thấy các cấu trúc giống như màng xương không đều bao quanh tế bào và màng đệm giữa các tế bào. Việc phát hiện ra răng bẩm sinh không xuất hiện một cách nhất quán, ngay cả trong cùng một họ PC-2. Do đó, sự tồn tại của răng bẩm sinh hoặc trước khi sinh rất gợi ý kiểu hình PC-2 và đột biến *KRT6b / KRT17* có thể xảy ra, nhưng việc không có phát hiện này không gợi ý kiểu hình PC-1 [12].



Hình 1.8: Những dấu hiệu phổ biến của bệnh dày móng bẩm sinh

* Nguồn: theo Frances JD Smith và cs [4]

Chú thích: a,b,c) móng dày lên và loạn dưỡng (cả móng tay và móng chân)
d,e) nốt phỏng (thường ở các điểm áp lực của gót chân và lòng bàn chân)
f) u nang ; g) bạch sản miệng

1.2.2.7. Các kiểu hình khác

Bên cạnh các biểu hiện lâm sàng thường gặp, bệnh nhân còn có một số biểu hiện khác như đồ mồ hôi quá nhiều ở lòng bàn tay và lòng bàn chân (khoảng 50% trường hợp bệnh), hình thành nang ở nách và bẹn, nhiều ráy tai, đau tai không rõ nguyên nhân, khàn giọng chủ yếu gặp ở trẻ nhỏ, hiếm khi gây ra khó thở thanh quản, viêm khoé miệng, sưng tấy quanh móng tay (đa số gây ra do bội nhiễm) [4]

1.2.3. Mối tương quan kiểu gen, kiểu hình bệnh dày móng bẩm sinh

1.2.3.1. Tương quan giữa kiểu hình và kiểu gen

Bảng 1.2: Tương quan kiểu hình và kiểu gen

Kiểu hình	Kiểu gen (đột biến)
Bạch sản miệng, bệnh liên quan đến thanh quản, rối loạn phát triển, biếng ăn có thể gặp ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ	<i>KRT6A</i>
Chứng dày sừng ngoài khu vực lòng bàn tay chân	<i>KRT6C, KRT16</i>
U tuyến bã nhờn, mọc răng thời kỳ sơ sinh	<i>KRT17</i>

* Nguồn: Theo Smith và cộng sự (2017) [4].

1.2.3.2. Tương quan kiểu gen và kiểu hình

Dựa trên dữ liệu hơn 774 cá thể PC trong IPCRR, có mối tương quan rõ ràng về kiểu gen-kiểu hình [4]. Trong các trường hợp sau, kiểu hình có thể khác nhau giữa các cá thể có cùng một biến thể gây bệnh :

- Biến thể gây bệnh *KRT17* đã được quan sát thấy trong PC cổ điển và ở một số cá thể đa u nang tế bào mỡ với ít hoặc không có thay đổi về móng.
- Trong một số báo cáo về PC khởi phát muộn, các biến thể gây bệnh đã được xác định bên ngoài ranh giới xoắn và một số người đặt câu hỏi liệu vị trí của biến thể gây bệnh có ảnh hưởng đến tuổi khởi phát hay không. Tuy nhiên, độ tuổi trong những trường hợp này là độ tuổi khởi phát dự kiến đối với loại PC cụ thể và không nên được gọi là "khởi phát muộn".

1.2.4. Cận lâm sàng của bệnh dày móng bẩm sinh

1.2.4.1. Mô bệnh học

Các đặc điểm mô bệnh học của mảng móng ở PC: không có đặc điểm mô bệnh học cụ thể nào được xác định trong móng PC. Á sừng (parakeratosis) và các hạt huyết tương là những đặc điểm nổi bật nhất ở cả móng PC bị ảnh hưởng lâm sàng và không bị ảnh hưởng. Có một mối liên quan đáng kể giữa chứng loạn dưỡng móng lâm sàng với đột biến *KRT6A*, và không loạn dưỡng móng trong đột biến *KRT6B*. Như vậy, á sừng và các hạt huyết tương là các đặc điểm mô bệnh học giúp chẩn đoán phân biệt PC với bệnh khác, ngay cả sự có mặt của nấm cũng không loại trừ chẩn đoán PC [4].

1.2.4.2. Xét nghiệm di truyền

Phương pháp phân tích di truyền phân tử có thể bao gồm [4]:

- Phân tích gen đơn nối tiếp
- + Đối với những cá nhân bị bệnh dày sừng lòng bàn tay không chỉ ở lớp biểu bì, trước tiên có thể xem xét phân tích trình tự của gen *KRT6C* và *KRT16*

+ Đối với những người mắc bệnh đa u tế bào mỡ hoặc tiền sử có răng bẩm sinh, trước tiên có thể xem xét phân tích trình tự của *KRT17*.

- Phân tích đa gen bao gồm *KRT6A*, *KRT6B*, *KRT6C*, *KRT16*, *KRT17* và các gen quan tâm khác (gen gây các bệnh trong chẩn đoán phân biệt).

- Có thể cân nhắc xét nghiệm toàn diện về bộ gen (nếu có) bao gồm giải trình tự exon và intron. Thử nghiệm như vậy có thể cung cấp hoặc gợi ý một chẩn đoán chưa được xem xét trước đây (ví dụ đột biến của một gen khác hoặc các gen dẫn đến biểu hiện lâm sàng tương tự).

1.2.5. Chẩn đoán bệnh dày móng bẩm sinh

1.2.5.1. Chẩn đoán lâm sàng:

Chẩn đoán lâm sàng của bệnh PC bao gồm 3 dấu hiệu chính [4]:

- Dày móng
- Sừng hoá lòng bàn tay, bàn chân
- Đau ở lòng bàn tay, bàn chân.

1.2.5.2. Chẩn đoán xác định:

Chẩn đoán bệnh PC được đưa ra với ba dấu hiệu lâm sàng kinh điển là dày móng, sừng hoá lòng bàn tay, bàn chân và đau lòng bàn tay bàn chân và/hoặc xác định được đột biến ở một trong 5 gen keratin *KRT6A*, *KRT6B*, *KRT6C*, *KRT16* và *KRT17* [4], [22].

1.2.5.3. Chẩn đoán phân biệt

Các bệnh cần phân biệt với dày móng bẩm sinh:

- Nấm móng (Onychomycosis): đây là một bệnh nhiễm nấm phổ biến, chủ yếu ở móng tay, tuy nhiên ít ảnh hưởng đến tất cả các móng tay và móng chân, đặc biệt là ít gặp ở độ tuổi sớm. Trong bệnh rối loạn nội mạc tự miễn-nhiễm nấm candida- loạn dưỡng ngoại bì thì tất cả các móng có thể bị ảnh hưởng [18], [33].

- Bạch sản miệng (Oral leukokeratos): bạch sản miệng trong PC thường đi kèm với dày móng. Triệu chứng này thường hay bị nhầm với nấm miệng.
- Ly thượng bì bong nước (Epidermolysis bullosa simplex- EBS): là một nhóm bệnh DT hiếm gặp, đặc trưng bởi sự mỏng manh của niêm mạc da và hình thành vết phỏng rộp, thường gây ra bởi chấn thương nhẹ. Da có thể dày lên nhưng không có dày móng. Chẩn đoán bệnh dựa vào lâm sàng, kính hiển vi điện tử và các đặc điểm mô học miễn dịch với các phân tích đột biến [29].
- Hội chứng Clouston (Clouston syndrome): bệnh là do ĐB gen *GJB6* (13q12.11), gen mã hóa protein khoảng cách beta-6. Rụng tóc thường không xảy ra trong PC, trong khi rụng tóc biến đổi là một đặc điểm tương đối phổ biến của hội chứng Clouston [30], [31].
- Rối loạn móng bẩm sinh không triệu chứng (Nonsyndromic congenital nail disorder 10): bệnh do ĐB gen *FZD6* (8q22.3), mã hóa frizzled-6. Những cá thể này có 20 móng bị loạn dưỡng từ khi sinh ra hoặc ngay sau đó ở dạng móng dày lên, đổi màu, hình móng vuốt và không có biểu hiện của các mô ngoài da và không có dày sừng lòng bàn chân [26].
- Bệnh dày cong móng gia đình (Familial onychogryphosis): trong bệnh lý này không có dày sừng lòng bàn chân, chỉ phát hiện ra móng tay bất thường hoặc bản móng dày lên, không có ĐB một trong các gen gây bệnh PC [32].
- Loạn dưỡng hai mươi móng (Twenty-nail dystrophy): có thể xảy ra mà không có dày sừng hoặc các thay đổi liên quan khác. Bệnh liên quan đến di truyền trội.
- Chứng loạn sừng bẩm sinh (Dyskeratosis congenita- DC): gồm loạn dưỡng móng, dày sừng lòng bàn chân, tăng tiết mồ hôi và bạch sản miệng. Các đặc điểm nổi bật khác tăng sắc tố võng mạc, khối u da và biểu hiện huyết học.
- Dày sừng lòng bàn chân thể vân (Palmoplantar keratoderma striata): bệnh do ĐB gen *DSG1* (18q12). Tuy nhiên, cơn đau thường không có hoặc ít.

- Dày sừng lòng bàn chân dạng chấm (Punctate palmoplantar keratoderma type 1): bệnh do ĐB gen *AAGAB* (15q22), có thể gây đau và tập trung ở lòng bàn chân.
- Hội chứng Olmsted (Olmsted syndrome): hội chứng được đặc trưng bởi đau tại vị trí dày sừng lòng bàn chân có thể kết hợp các mảng sừng quanh hậu môn. Bệnh do ĐB gen TRPV3- thụ thể tạm thời vanilloid-3 (17p13.2) [33].

1.3. Điều trị, chăm sóc hỗ trợ và phòng bệnh bệnh dày móng bẩm sinh

1.3.1 Điều trị, chăm sóc hỗ trợ

Hiện nay chưa có thuốc điều trị đặc hiệu cho bệnh dày móng bẩm sinh, nên các bệnh nhân chủ yếu được điều trị triệu chứng [4], [6], [34].

Mục tiêu điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh dày móng bẩm sinh là giải quyết bốn biểu hiện chính của bệnh: (1) tích tụ dư thừa keratin ở móng tay, da, lòng bàn tay, bàn chân hoặc màng nhầy; (2) mụn nước; (3) cơn đau liên quan đến mụn nước; (4) các nang sừng ở lớp hạ bì.

Các lựa chọn điều trị được chia thành bốn loại chính: không xâm lấn (cơ học), xâm lấn (phẫu thuật), hóa học và dược lý. Tuy nhiên, sự phối hợp giữa các biện pháp này là vô cùng quan trọng.

Phương pháp không xâm lấn

Chăm sóc chân

- Nằm nghỉ ngơi trên giường, hạn chế đi bộ hoặc đứng, điều này giúp giảm ma sát.
- Phân vùng các vùng sừng hóa, giữ sạch sẽ đặc biệt các vùng dày sừng, cắt tỉa quá mạnh có thể làm đau tăng rất nhiều. Bệnh nhân có thể ngâm chân trước khi cắt. Bề mặt của da và các dụng cụ được sử dụng phải sạch sẽ.
- Các mụn nước nên được chọc thủng bằng kim vô trùng, chất lỏng chảy ra và được để lại tại chỗ cho đến khi khô và bị bong ra, bôi tại chỗ các chất làm mềm và kem dưỡng có chứa keratolytics.

- Giảm đau chân bằng cách: giảm ma sát, chấn thương; duy trì cân nặng lý tưởng, sử dụng tất nhẹ, giày thông gió, có lót trong, giày thoải mái với chân; đối với những bệnh nhân bị đau nhiều, nạng hoặc ngòi xe lăn trở thành những biện pháp hỗ trợ quan trọng.

Nguồn gốc, bản chất và cơ chế gây đau cơ học ở những người bị PC chưa được hiểu rõ. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy các phương pháp điều trị đau thần kinh có thể hữu ích ở những bệnh nhân PC bị đau bàn chân [2].

Chăm sóc tay.

- Sử dụng găng tay thoáng, mềm.
- Móng tay dày thường không đau, nhưng sẽ đau khi bị nhiễm trùng hoặc chấn thương. Một công cụ hiệu quả cho móng tay dày và cho trẻ em là một chiếc bấm móng tay kiểu bào mòn, không gây áp lực lên móng.
- Các công cụ khác thường được bệnh nhân sử dụng để loại bỏ cơ học chất sừng ở móng tay dày hoặc dày sừng như đá bọt, ván nhám, dao gọt, lưỡi lam, kéo cắt, nạo, giũa; tuy nhiên móng không được dày quá, không mỏng quá.
- Một số sử dụng các công cụ điện, chẳng hạn như máy mài gắn trên bàn hoặc cầm tay, máy đánh bóng và máy chà nhám [4].

Vệ sinh lưỡi

- Nếu bệnh nhân có dấu hiệu bạch sản miệng thì vệ sinh răng miệng là rất quan trọng, dùng bàn chải mềm có thể cải thiện các mảng trắng dày trên lưỡi và niêm mạc miệng. Chú ý vệ sinh bàn chải trước và sau đánh răng để ngăn ngừa nhiễm trùng. Tuy nhiên, nếu thực hiện quá mạnh mẽ, đánh răng cũng có thể làm tổn thương niêm mạc dẫn đến chứng tăng sừng phản ứng.
- Một số cá nhân đã báo cáo giảm bạch sản lưỡi khi dùng kháng sinh đường uống, điều đó cho thấy có thể có vi khuẩn tại vị trí này. Ví dụ một bệnh nhân báo cáo rằng tetracycline uống có tác dụng có lợi trên chứng bạch sản ở miệng của cô ấy.

- Trẻ sơ sinh bị bạch sản lưỡi nên sử dụng vú mềm, có núm vú chảy tự do và/hoặc thuốc gây tê tại chỗ [4].

Chăm sóc da

- Viêm nang lông đặc biệt gây khó chịu cho trẻ em và thanh thiếu niên, vấn đề này có thể được điều trị bằng kem hoặc axit alpha-hydroxy hoặc chất làm mềm keratolytic. Tuy nhiên, các phương pháp điều trị này có thể không đặc biệt hiệu quả đối với PC.
- U nang không cần điều trị nhưng nó có thể gây đau đớn và vỡ.
- Viêm môi và nứt môi là một phần nản phổ biến, thường được điều trị bằng thuốc làm mềm da [4].

Các biện pháp khác

- Môi trường có nhiệt độ cao và độ ẩm cao có thể làm trầm trọng bệnh.
- Phòng ngừa các biến chứng thứ cấp như nhiễm trùng da và móng tay sau khi chải chuốt hoặc chấn thương. Đây là biến chứng thứ phát thường gặp nhất.
- Vệ sinh trước, sau chải chuốt và sử dụng dụng cụ sạch sẽ giảm thiểu biến chứng này.
- Giám sát: các cá nhân với PC cần được theo dõi thường xuyên [6], [26].

Phương pháp dùng thuốc

- Các chất làm mềm như Vaseline hoặc các sản phẩm có chứa lanolin thường được sử dụng và được báo cáo là có hiệu quả.
- Kem dưỡng có thành phần keratolytics (urê, axit lactic, axit salicylic hoặc propylene glycol).
 - + Keratolytic được sử dụng cho các tình trạng như viêm da, vẩy nến, bệnh chàm và vết chai để giúp nới lỏng và bong lớp ngoài của da cứng, da có vảy hoặc sử dụng để làm mềm da. Tuy nhiên, cần chú ý tác dụng phụ của thuốc.
 - + Axit salicylic một trong một số axit beta hydroxy- là thành phần chính trong nhiều sản phẩm chăm để điều trị mụn trứng cá, vẩy nến, vết chai và mụn cóc.

+ Urê là một chất làm mềm da giúp giữ ẩm cho da và được sử dụng trong các sản phẩm da liễu tại chỗ để thúc đẩy bù nước cho da.

Bột nhão 20% –40% urê hoặc 15% –20% axit salicylic, thường được bôi qua đêm, dường như là phương pháp ưa thích để làm mềm móng tay.

+ Axit alpha-hydroxy có thể được sử dụng để điều trị viêm nang lông.

- Retinoids là thuốc uống làm giảm dày sừng, giúp sự biệt hóa và tăng sinh của tế bào da, đã được quy định dùng cho bệnh nhân PC.

Những loại thường được kê đơn cho PC bao gồm vitamin A tự nhiên, etretinate, isotretinoin và acitretin. Dựa trên số liệu thống kê từ IPCRR, hầu hết bệnh nhân thấy rằng những loại thuốc này làm mỏng vết chai nhưng thường gây đau tăng lên và phỏng rộp. Đối với nhiều bệnh nhân, tác dụng phụ quá nghiêm trọng và ít lợi ích để tiếp tục sử dụng các loại thuốc này.

- Chứng tăng tiết mồ hôi cũng là một biểu hiện đặc biệt đáng lo ngại với bệnh nhân. Một báo cáo chỉ ra rằng điều trị tăng tiết mồ hôi bằng nhôm clorua có hiệu quả trong việc giảm phỏng rộp và triệu chứng này thường nặng hơn vào mùa hè, đỡ về mùa đông [2].

- Nếu nhiễm trùng do vi khuẩn hoặc nấm xảy ra, thuốc kháng sinh toàn thân hoặc thuốc chống nấm được chỉ định. Nuôi cấy và điều trị bằng các chất chống nấm hoặc chống vi khuẩn thích hợp là một đặc điểm định kỳ của phác đồ điều trị cho nhiều bệnh nhân.

- Một số sử dụng thuốc gây tê tại chỗ cho các vết phỏng rộp và vết nứt gây đau đớn. Nhiều bệnh nhân không đồng ý sử dụng chất chống viêm (đặc biệt là thuốc chống viêm không steroid) hoặc thuốc giảm đau có chất gây mê để kiểm soát cơn đau.

- Sử dụng thuốc kháng histamine đường uống hay bằng thuốc gây tê hoặc steroid tại chỗ cho biểu hiện ngứa của bệnh nhân còn đang được cân nhắc.

Phẫu thuật

Các phương pháp phẫu thuật bao gồm đốt điện, nạo sâu và cắt bỏ sau đó ghép da tự thân từ vị trí không bị ảnh hưởng, đã được áp dụng thành công cho móng tay hơn là lòng bàn tay hoặc lòng bàn chân. Dày sừng có thể tái phát ở da cây ghép tại vị trí lòng bàn chân.

- Khi móng tay gây rắc rối có thể được loại bỏ thành công bằng phẫu thuật; tuy nhiên một số trường hợp móng đã mọc lại. Phẫu thuật cắt móng tay và phá hủy ma trận móng (nơi móng bắt nguồn) là một lựa chọn lâu dài hơn, mặc dù có thể cần phải lặp lại nếu ma trận không bị phá hủy hoàn toàn hoặc loại bỏ. Tuy nhiên, kết quả không được như mong muốn với nhiều bệnh nhân [4].
- U nang có thể được điều trị ngoại khoa: rạch u bằng lưỡi dao số 11, dẫn lưu, và theo dõi. Kháng sinh đường uống có thể được chỉ định trong trường hợp nhiễm trùng thứ cấp. Tiêm steroid tĩnh mạch (ví dụ triamcinolone) có thể làm giảm viêm tại chỗ nếu không nghi ngờ nhiễm trùng. Nếu cần thiết, u nang có thể được cắt bỏ.
- Trẻ nhỏ có thanh quản dày phát triển ít khi cần phẫu thuật khẩn cấp để tái thiết lập đường hô hấp, nhiều khi phẫu thuật làm nặng thêm bệnh [4].

1.3.3. Chất lượng cuộc sống

Tổ chức Y tế Thế giới giải thích CLCS là sự đánh giá chủ quan về nhận thức của một người về thực tế của họ so với mục tiêu của họ khi được quan sát qua lăng kính văn hóa và hệ thống giá trị của họ [35]. Tuy nhiên, chất lượng cuộc sống là một khái niệm phức tạp được giải thích và định nghĩa khác nhau trong và giữa các ngành, bao gồm cả lĩnh vực y tế và y học nên hiện nay chưa có định nghĩa thống nhất về CLCS [35], [36]. Chất lượng cuộc sống thường được đo lường thông qua bảng câu hỏi, chúng có thể được chia như sau: công cụ chung, công cụ cụ thể cho các lĩnh vực cụ thể của cuộc

sống. Do vậy, bộ câu hỏi chất lượng cuộc sống sẽ được cho là phù hợp khi người được hỏi cảm nhận thấy nó bao phủ các vấn đề của họ [37].

Hiện nay, có nhiều công cụ đánh giá CLCS dùng trong y học [38], cơ quan đăng kí nghiên cứu bệnh PC cũng đã xây dựng được bộ câu hỏi ban đầu dành cho các bệnh nhân PC (phụ lục 4).

1.3.2. Phòng bệnh

Phòng bệnh cho bệnh dày móng bẩm sinh gồm 2 phần:

- Tư vấn để cho bệnh nhân hoặc bố mẹ bệnh nhân hiểu về bệnh này để họ chăm sóc cho bệnh nhân tốt hơn và phòng bệnh cho các thành viên khác trong gia đình. Vì đây là bệnh DT trội nên nếu có người mang gen bệnh là biểu hiện trên lâm sàng nên không cần sàng lọc người mang gen bệnh. Nhưng phải khám để phát hiện những người biểu hiện bệnh mà không có đầy đủ triệu chứng để xét nghiệm tìm gen gây bệnh để tư vấn tiền hôn nhân và khi họ sinh con. Xét nghiệm di truyền trước khi sinh và trước khi cấy ghép có thể thực hiện được (sinh thiết lông nhung màng đệm) [4].
- Đối với một bệnh DT trội trên NST thường có một nhóm ĐB mới. Do đó, chúng ta phải tuyên truyền phòng các nguyên nhân gây ĐB mới cho tế bào như phóng xạ, hoá chất, virus...

1.4. Các nghiên cứu về bệnh dày móng bẩm sinh trên thế giới và Việt Nam

1.4.1. Trên thế giới

Smith FJD và cộng sự có bài viết khá đầy đủ về bệnh dày móng bẩm sinh, tác giả miêu tả dày móng bẩm sinh có các biểu hiện lâm sàng là phì đại móng tay, lòng bàn chân phồng rộp và đau đớn, bạch sản lưỡi, u nang, nang sừng trên thân và chi [4]. Forrest CE và cộng sự cũng ghi nhận các đặc điểm lâm sàng tương tự trên các bệnh nhân dày móng bẩm sinh được nghiên cứu [39].

Đặc điểm lâm sàng nổi bật nhất của bệnh là chứng loạn dưỡng móng phì đại [12]. Những thay đổi của móng trong PC cụ thể bao gồm ba bất thường: tăng sừng ở lớp móng; sự dày lên của tấm móng tay; và sự biến dạng hoặc độ cong của tấm móng. Mức độ thay đổi của dày sừng lòng bàn tay, bàn chân phụ thuộc vào vị trí chịu trọng lượng hoặc chấn thương. Cả bệnh nhân PC-1 và PC-2 đôi khi phát triển dày sừng nang lông ở khuỷu tay, đầu gối và hông. Sự phân biệt lâm sàng giữa PC-1 và PC-2 thường phụ thuộc vào tình trạng tăng bạch cầu ở miệng nổi bật hơn ở PC-1, hoặc ngược lại, trong các phát hiện về u tế bào mỡ / u nang lông mao, u nang lông, bất thường về tóc (rụng tóc, tóc xoắn), và răng bẩm sinh trong PC-2 [40]. Sự xuất hiện của răng bẩm sinh thường gợi ý chẩn đoán PC-2, nhưng không phải tất cả bệnh nhân PC-2 đều có răng bẩm sinh. Kiểu hình lâm sàng PC-1 có liên quan đến đột biến ở *KRT6a* và *KRT16* trong khi kiểu hình PC-2 có liên quan đến đột biến ở *KRT6b* và *KRT17*. Sự khởi phát chậm, hoặc kiểu hình muộn của cả PC-1 và PC-2 cũng đã được mô tả và các đột biến keratin liên quan đến PC-muộn đã được tìm thấy bên ngoài vùng ranh giới xoắn của các protein *KRT16* và *KRT17*. Một số tác giả suy đoán rằng kiểu hình muộn xảy ra bởi vì những đột biến này không gây rối loạn quá trình lắp ráp keratin, nhưng cần phải có thêm các trường hợp khác để xác nhận giả thuyết này [41].

Theo dữ liệu IPCRR, hiện nay đã phát hiện được 118 ĐB khác nhau gây nên bệnh PC [2]. Hàng năm, các tác giả đã báo cáo về những gen ĐB mới tìm được. Ví dụ tác giả Smith và cộng sự báo cáo ĐB di hợp tử mới trong gen *KRT17*, ĐB này là R94- 98del (xóa chuỗi peptid RLASY) năm 2001, Cogulu.O phát hiện đột biến gen *N92S* của keratin 17 năm 2009 [40], [42].

Năm 2004, cơ quan IPCRR được thành lập nhằm hỗ trợ cho bệnh nhân PC. Họ tiến hành so sánh giữa 89 bệnh nhân PC có đột biến *KRT6A* và 68 bệnh nhân PC bị đột biến *KRT16* thì thấy nhóm PC-K6A khởi phát sớm hơn,

tổn thương móng rộng hơn, có thêm tổn thương ngoài lòng bàn tay và lòng bàn chân như bạch sản lưỡi, u nang và tăng sừng nang cao hơn ($p < 0,001$) so với PC-K16 [41].

Điều trị bệnh dày móng bẩm sinh chủ yếu là điều trị triệu chứng như các biện pháp giảm đau bàn chân, chăm sóc móng, và một số biện pháp cơ học khác [4], [6], [43]. Đối với phụ nữ mang thai bị PC, tăng cân hoặc thay đổi môi trường nội tiết tố trong thời kỳ mang thai có thể làm trầm trọng thêm triệu chứng dày sừng gây đau đớn, do đó đối tượng này cũng cần được quan tâm đặc biệt trong khi điều trị [4].

Hiện nay, một số nhóm tác giả đã thử nghiệm một số thuốc giúp nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

Năm 2006 và 2010, Swartling C và cộng sự có 2 bài báo liên quan đến tiêm độc tố botulinum cho bệnh nhân do epidermolysis bullosa simplex và PC. Năm 2006, một bệnh nhân nữ bị đột biến thay thế axit amin ở *KRT6A* (c.1381G> A, p.Glu461Lys ở exon 7) và có các đặc điểm của PC là bạch cầu miệng và tăng sừng nang đã được dùng Rosuvastatin. Kết quả là giảm 3,6 mm độ dày của lớp sừng và đã được chứng minh bằng siêu âm. Bệnh nhân cũng đã giảm đau đáng kể vì vậy chỉ số chất lượng cuộc sống của cô ấy tăng lên [44]. Bài báo năm 2010 “*Độc tố botulinum trong điều trị các vấn đề về mô hôi chân ở những bệnh nhân bị epidermolysis bullosa simplex và dày móng bẩm sinh*” là kết quả đánh giá hồi cứu 14 bệnh nhân này cho thấy một sự giảm đáng kể phỏng rộp và đau bàn chân sau khi tiêm Botulinum Toxine (BTX) [38]. BTX ức chế các tuyến mồ hôi xuất tiết bằng cách ngăn chặn con đường acetylcholine, do đó làm giảm tiết mồ hôi, lột da và vết phỏng rộp của biểu bì [45].

Theo nghiên cứu của Teng và cộng sự thì có hai bệnh nhân được điều trị bằng kem sirolimus tại chỗ có sự cải thiện nhanh chóng của cơn đau và khả

năng cứu thương, mặc dù trước đó đã điều trị thử Retinol và botulinum nhưng không mang lại kết quả [7].

Trong bài báo “ *các phương pháp điều trị tốt nhất cho bệnh dày móng bẩm sinh*” của I. Goldberg D. Fruchter và cộng sự năm 2014 thì hiệu quả của các phương pháp điều trị bệnh là khác nhau. Trong nghiên cứu này, phương pháp xử lý cơ học và phẫu thuật u nang là hai biện pháp bệnh nhân thấy đạt hiệu quả hơn. Một số phương pháp điều trị khác như phẫu thuật cắt móng, thuốc giảm đau, thuốc mỡ kháng sinh, steroid tiêm hoặc uống và retinoid được báo cáo là ít tác dụng, hoặc không hiệu quả [43].

Dày móng bẩm sinh là bệnh di truyền trội gần NST thường, tuy nhiên có khoảng 30% là tự đột biến, có một trường hợp thể khảm đã được báo cáo (1/774) [4]. Năm 2011, Pho và cộng sự đã báo cáo về trường hợp bệnh nhân bị PC và bố mẹ không có biểu hiện bệnh [46]. Khi đưa trẻ đầu tiên trong một gia đình mắc bệnh PC, đó thường là do một đột biến tự phát phát triển trong tử cung. Tuy nhiên, cũng có thể chẩn đoán bị bỏ sót ở cha hoặc mẹ có các triệu chứng bệnh đặc biệt nhẹ, hoặc bệnh khảm tế bào mầm tồn tại ở cha hoặc mẹ không có triệu chứng [46].

1.2.2. Tại Việt Nam

Trước đây, các báo cáo về bệnh dày móng bẩm sinh tại nước ta dường như chưa có. Bệnh nhân đầu tiên được chẩn đoán dày móng bẩm sinh đã bị chẩn đoán và điều trị nhầm trong một thời gian dài. Hiện nay, các trẻ PC đang rất cần được chăm sóc để nâng cao chất lượng cuộc sống, đảm bảo cho việc học tập và làm việc sau này. Hơn nữa, vẫn còn nhiều trẻ bị dày móng bẩm sinh chưa được chẩn đoán chính xác bệnh để quản lý, điều trị kịp thời. Vì vậy, nhóm nghiên cứu với hi vọng trong thời gian tới, các bác sĩ lâm sàng sẽ quan tâm hơn đến bệnh lý hiếm gặp này để chẩn đoán đúng bệnh và các bệnh nhân được cải thiện chất lượng cuộc sống.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu

2.1.1. 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 [47].
- + 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 [48], [49]. Loạn dưỡng móng là sự thay đổi của móng như hình thái, màu sắc của móng [50].

- *Mục tiêu 2,3:*

Đối tượng nghiên cứu là những trẻ được chẩn đoán xác định dày móng bẩm sinh, sau đó được điều trị, chăm sóc hỗ trợ.

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], [10].

- 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.

2.1.2. Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ 1/8/2019 đến 31/8/2021.

2.1.3. Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện Da Liễu Trung Ương và Bệnh viện Quốc tế Green, Hải Phòng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Mục tiêu 1: Nghiên cứu một quần thể ca bệnh
- Mục tiêu 2: Nghiên cứu mô tả một loạt ca bệnh hiếm
- Mục tiêu 3: Nghiên cứu can thiệp so sánh trước sau, không có nhóm chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

- Mục tiêu 1: công thức tính cỡ mẫu

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{p(1-p)}{\Delta^2}$$

Trong đó:

p: tỷ lệ mắc bệnh nghiên cứu tại cộng đồng tương tự

Δ : khoảng sai lệch mong muốn giữa tỷ lệ bệnh thu được từ mẫu (p) và tỷ lệ quần thể (P).

α : mức ý nghĩa thống kê

$Z_{1-\alpha/2}$: giá trị Z thu được từ bảng Z tương ứng với giá trị α được chọn.

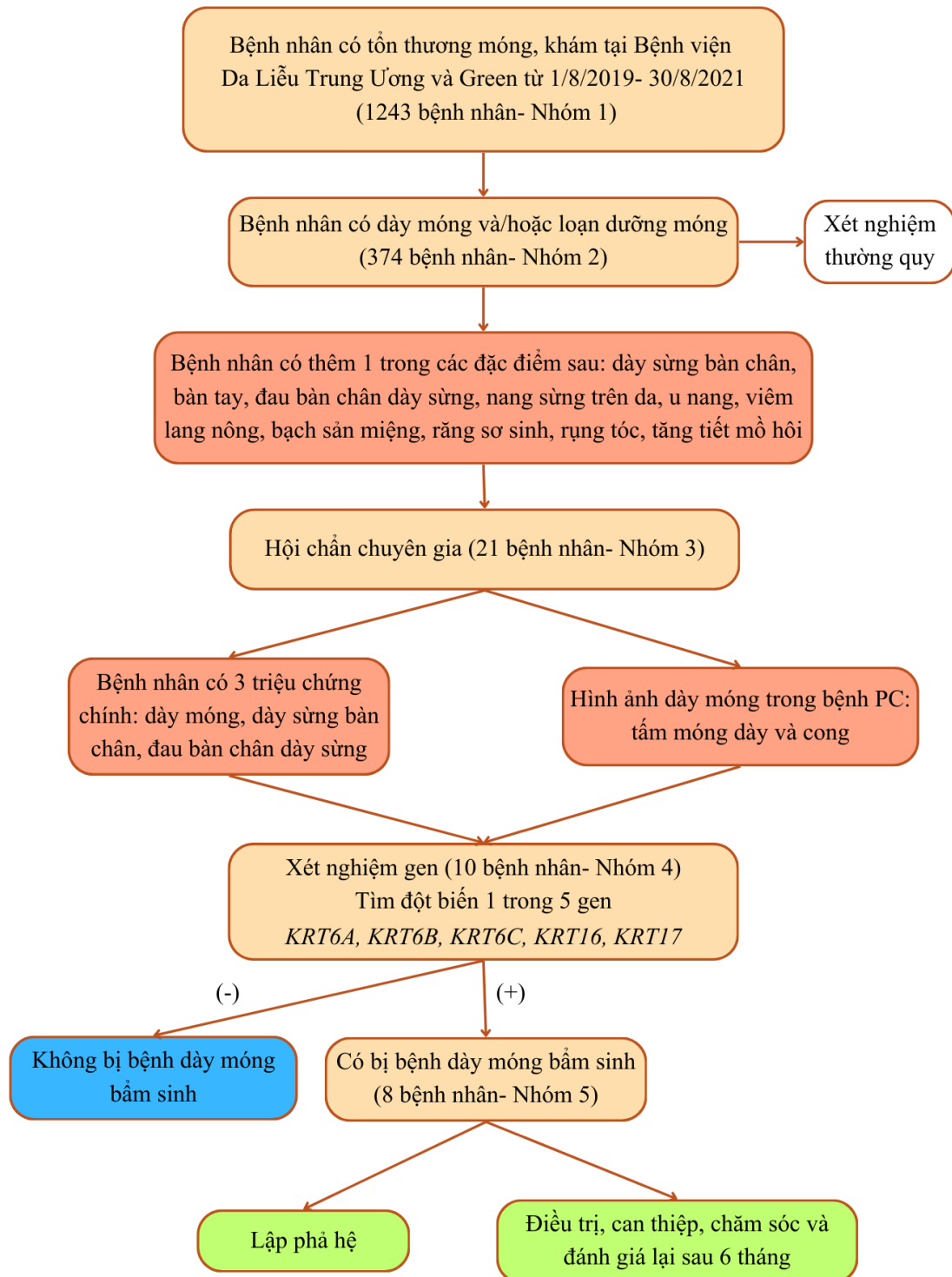
Chúng tôi chọn $\Delta = 0,05$, $\alpha = 0,05$, $p = 0,286$ (tỷ lệ này dựa vào nghiên cứu thử trong 6 tháng từ 1/8/2019 đến 31/1/2020, có 105 trẻ có biểu hiện dày móng và/hoặc loạn dưỡng móng trong tổng số 367 trẻ có bệnh lý móng).

Chúng tôi tính được cỡ mẫu là 314 bệnh nhân.

Chúng tôi lấy được 374 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn (có tổn thương dày móng và/hoặc loạn dưỡng móng), đến khám tại Bệnh viện Da Liễu Trung Ương (1/8/2019- 30/6/2021) và Bệnh viện Quốc Tế Green (1/8/2019 - 31/8/2021).

- Mục tiêu 2, 3: lấy tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán xác định dày móng bẩm sinh bằng phân tích gen keratin, sau đó điều trị, chăm sóc hỗ trợ. Chúng tôi thu được 8 bệnh nhân để đưa vào nghiên cứu.

2.2.3 Sơ đồ nghiên cứu



Hình 2.1: Sơ đồ nghiên cứu

2.2.4. Chỉ số, biến số trong nghiên cứu

2.2.4.1. Mục tiêu 1: Xác định tỷ lệ mắc bệnh dày móng bẩm sinh ở trẻ em tại Bệnh viện Da liễu Trung Ương và Bệnh viện Quốc tế Green từ 1/8/2019-31/8/2021.

Bảng 2.1: Chỉ số, biến số mục tiêu 1

Nhóm biến số	Tên biến	Chỉ số/ định nghĩa/ phân loại	Phân loại biến	Phương pháp thu thập và công cụ
Dịch tễ	Tuổi	Tính theo năm	Định lượng	+ Phương pháp: hỏi + Công cụ: mẫu bệnh án + Người thực hiện: điều dưỡng, bác sĩ phòng khám
	Giới	Nam, nữ	Định tính	
	Địa dư	Tỉnh/thành phố	Định tính	
Hỏi bệnh	Đau móng		Định tính	
	Ngứa móng		(có/ không)	
	Dày sừng bàn chân, bàn tay	Sự dày lên của lớp biểu bì lòng bàn tay, bàn chân [51].	Định tính (có/ không)	
	Tổn thương da	Bất thường trên da	Định tính (có/ không)	
	Triệu chứng khác	Đau khớp, cứng khớp Rụng tóc....	Định tính (có/ không)	
Khám bệnh	Toàn thân	- Tri giác: tỉnh - Da, niêm mạc: đỏ da, vảy trên da, mụn nước.. - Móng: dày móng - Lưỡi: bạch sản miệng	Định tính (có/ không)	+ Phương pháp: hỏi + Công cụ: mẫu bệnh án + Người thực hiện: bác sĩ phòng
	Bộ phận	Các hệ cơ quan	Định tính	

				khám
Xét nghiệm	Thiếu máu	Nồng độ hemoglobin trong máu [58].	Định lượng	+ Phương pháp: xét nghiệm + Công cụ: máu, máy đọc kết quả + Người thực hiện: kỹ thuật viên, điều dưỡng khoa xét nghiệm, bác sĩ.
	Tăng bạch cầu	Số lượng bạch cầu trong máu [52].	Định lượng	
	Tăng CRP	CRP $\geq$ 6mg/l	Định lượng	
	Hoá sinh máu	Định lượng ure, creatinin, AST, ALT, Protein, Albumin trong máu	Định lượng	
	Soi tươi móng	Nấm <i>Candida</i> , sợi nấm, nấm <i>Malassezia</i> ...	Định tính	
	Phân tích gen Keratin	Gen <i>KRT6A</i> , <i>KRT6B</i> , <i>KRT6C</i> , <i>KRT16</i> , <i>KRT17</i>	Định tính	
Tỷ lệ	Tỷ lệ dày móng	Số trẻ dày móng/số trẻ có bệnh lý móng	Định tính	Người thực hiện: người nghiên cứu
	Tỷ lệ DMBS	Số trẻ dày móng bẩm sinh/số trẻ dày móng	Định tính	

2.2.4.2. Mục tiêu 2: Kiểu gen, kiểu hình của bệnh nhân dày móng bẩm sinh

Bảng 2.2: Chỉ số, biến số mục tiêu 2

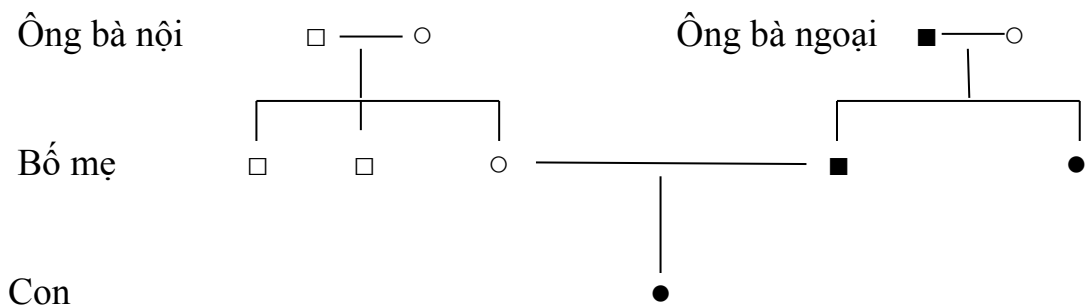
Nhóm biến số	Tên biến	Chỉ số/ định nghĩa/ phân loại	Phân loại biến	Phương pháp thu thập và công cụ
Đặc điểm	Dịch tễ: tuổi, giới		Định tính Định lượng	+ Phương pháp: hỏi

chung	Chủng tộc	Kinh, Tày, Nùng..	Định tính	+ Công cụ: mẫu bệnh án + Người thực hiện: bác sĩ phòng khám
	Thời điểm	Khởi phát bệnh, xuất hiện triệu chứng dày sừng bàn chân	Định lượng	
	Vấn đề liên quan đến dày sừng bàn chân	Khả năng đi bộ, sử dụng nạng hoặc xe lăn, sử dụng giày tất đặc biệt	Định tính (có/không)	
Kiểu gen	Gen	<i>KRT6A, KRT6B, KRT6C, KRT16, KRT17</i>	Định tính	+ Phương pháp: xét nghiệm + Công cụ: nước bọt, máy đọc kết quả + Người thực hiện: kĩ thuật viên, bác sĩ.
	cDNA	c.516_518delCAA, ...	Định tính	
	Acid amin	Lysin, Asparagine, ...	Định tính	
	Protein	N172del, N171K, R466P, S97del	Định tính	
Kiểu hình	Dày móng	Số móng tay, móng chân dày	Định lượng	+ Phương pháp: quan sát + Công cụ: bảng kiểm + Người thực hiện: người nghiên cứu
	Đau bàn chân sừng hóa	Cảm giác đau của bệnh nhân	Định tính (có/không)	
	Tổn thương bàn chân	Nứt, nhứt, chai, phỏng	Định tính (có/không)	
	Bạch sản miệng	Mảng trắng trong miệng	Định tính (có/không)	
	Răng thời kì sơ	Ngay sau sinh xuất hiện	Định tính	

	sinh	răng	(có/không)	
	Nhiễm trùng móng	Tổn thương viêm ở móng, xung quanh móng	Định tính (có/không)	
	Tăng sừng nang lông	Nang sừng trên da	Định tính (có/không)	
	Biểu hiện lâm sàng khác	Tăng tiết mồ hôi, nghe kém, nhiều ráy tai, rụng tóc, tóc khô		
	Các hệ cơ quan	Tim mạch, hô hấp...		

+ Hình ảnh triệu chứng lâm sàng và kết quả xét nghiệm gen của các bệnh nhân dày móng bẩm sinh.

- Phả hệ: 3 thế hệ



+ Phương pháp lập phả hệ là khai thác thông tin từ bệnh nhân.

+ Các kí hiệu trong lập phả hệ:

	Nam	Nữ	Không rõ giới
Bình thường	□	○	◇
Mắc bệnh	■	●	◆
Kết hôn:	□ — ○		
Đã chết	⊘	⊙	◇

2.2.4.3. Mục tiêu 3: Kết quả điều trị, can thiệp chăm sóc hỗ trợ bệnh nhân dày móng bẩm sinh trong 6 tháng.

Bảng 2.3: Chỉ số, biến số mục tiêu 3

Nhóm biến số	Tên biến	Chỉ số/ định nghĩa/ phân loại	Phân loại biến	Phương pháp thu thập và công cụ
Các triệu chứng trong 6 tháng theo dõi	Nhiễm khuẩn	Viêm nhiễm ngón tay, ngón chân hoặc vị trí khác	Định tính (có/không)	Phương pháp: quan sát, hỏi Công cụ: mẫu bệnh án Người thực hiện: nhóm nghiên cứu, bố/mẹ bệnh nhân
	Đau lòng bàn chân	Đau khiến bệnh nhân không đi lại được hoặc không muốn đi lại		
	Bạch sản miệng	Mảng trắng trong miệng		
	Vấn đề khác	Tổn thương da		
Sự thay đổi các triệu chứng	Dày móng	Độ dày của bản móng lớn hơn so với mức bình thường [53], [49].	Định tính (không thay đổi/ đỡ/khỏi)*	
	Bạch sản miệng	Mảng trắng trong miệng		
	Tăng sừng nang lông	Nang sừng trên da		
	Dày sừng gan bàn chân	Sự dày lên của lớp biểu bì lòng bàn tay, bàn chân [51].		
	Phồng	Tổn thương bàn chân		

	rộp/Chai /Nứt bàn chân			
	Nhiễm khuẩn móng	Viêm móng và quanh móng		
Sự thay đổi điểm đau	Điểm đau trước và sau điều trị	Sử dụng thang điểm Wong-Baker [53] So sánh trước sau điều trị	Định lượng	
Sự thay đổi chất lượng cuộc sống	Chất lượng cuộc sống	Bộ 11 câu hỏi về chất lượng cuộc sống của hội dày móng bẩm sinh quốc tế dành cho bệnh nhân PC [54].	Định lượng	Phương pháp: hỏi, quan sát Công cụ: mẫu bệnh án Người thực hiện: bố/mẹ bệnh nhân

Chú thích: *

- + Không thay đổi: triệu chứng trước và sau điều trị không thay đổi
- + Đỡ: triệu chứng trước và sau điều trị có cải thiện ít hoặc nhiều
- + Khỏi: tại thời điểm sau 6 tháng chăm sóc, hỗ trợ, bệnh nhân không có triệu chứng đang đánh giá.
- Sự thay đổi cuộc sống của bệnh nhân DMBS sau 6 tháng điều trị, can thiệp, chăm sóc hỗ trợ

Các yếu tố ảnh hưởng đến cuộc sống ở bệnh nhân PC đã được xác định và đưa vào bộ câu hỏi ‘đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân dày móng bẩm sinh’, được Hội dày móng bẩm sinh quốc tế công nhận [54].

Khi tham gia trả lời bộ câu hỏi này bệnh nhân hoặc người nhà bệnh nhân cần đảm bảo: thời gian mắc bệnh của bệnh nhân ít nhất là 6 tháng, người

tham gia trả lời có khả năng cung cấp thông tin cần thiết, bố mẹ bệnh nhân cần trả lời câu hỏi hàng ngày, sau đó cuối tuần tổng hợp lại cho nhóm nghiên cứu.

Sự thay đổi một phần chất lượng cuộc sống của bệnh nhân:

- + Sự thay đổi triệu chứng móng và đau bàn chân trước và sau điều trị của bệnh nhân PC.
- + Sự thay đổi số lần đau bàn chân/tuần của bệnh nhân PC
- + Số lần sử dụng thuốc giảm đau/tuần của bệnh nhân PC
- + Sự thay đổi số lần xấu hổ/tuần vì bị bệnh của bệnh nhân PC. Biểu hiện xấu hổ của bệnh nhân được thể hiện như: rút tay vào túi áo, thích đeo găng tay, giấu tay ra sau hoặc không cho người khác sờ vào tay hoặc nhìn tay hoặc biểu hiện khác mà bố mẹ nghĩ là trẻ không thoải mái khi người khác nhìn tay, chân trẻ.
- + Sự thay đổi số lần móng tay ảnh hưởng đến cuộc sống hàng ngày/tuần của bệnh nhân PC. Các hoạt động trong cuộc sống hàng ngày được quan sát là các hoạt động cá nhân cần sử dụng đến tay như ăn, uống, vệ sinh cá nhân, nhặt đồ, mở nắp chai, cầm đồ cứng, rắn.
- + Sự thay đổi số cơn đau chân làm phiền giấc ngủ/tuần của bệnh nhân PC. Giấc ngủ chỉ ghi nhận là giấc ngủ đêm.
- + Sự thay đổi về số lần bệnh PC cản trở công việc nhà(a) /tuần của bệnh nhân PC.
- + Sự thay đổi về số lần đau bàn chân ảnh hưởng đến hoạt động xã hội và giải trí trong tuần của bệnh nhân PC.
- + Sự thay đổi về số lần đau bàn chân ảnh hưởng đến hoạt động chơi thể thao trong tuần của bệnh nhân PC.
- + Sự thay đổi về số lần bệnh dày móng bẩm sinh ảnh hưởng đến làm việc hoặc học tập trong tuần của bệnh nhân PC.

- + Sự thay đổi về số lần tổn thương da trong tuần ảnh hưởng đến quan hệ với bạn bè, người quen của bệnh nhân PC.
- + Sự thay đổi số vấn đề của bệnh PC khiến bệnh nhân cần chăm sóc bản thân.

Cách tính điểm cho câu trả lời của bảng chất lượng cuộc sống của bệnh nhân PC:

0 lần/vấn đề : 0 điểm

1-2 lần/vấn đề : 1 điểm

3-4 lần/vấn đề : 2 điểm

>4 lần/vấn đề : 3 điểm

So sánh điểm của từng câu trả lời và tổng điểm của 11 câu hỏi chất lượng cuộc sống (phụ lục 4_chất lượng cuộc sống của bệnh nhân PC).

Ngoài bộ câu hỏi trên, có thể sử dụng bộ câu hỏi về chất lượng cuộc sống dành cho các bệnh nhân bị bệnh da liễu [54].

2.2.5. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

Các kỹ thuật này đã được thống nhất giữa 2 địa điểm nghiên cứu và đảm bảo thực hiện theo đúng quy trình.

2.2.5.1. Xét nghiệm máu: tổng phân tích tế bào máu và hóa sinh máu

- Vật liệu nghiên cứu: bông, cồn 70 độ, bơm tiêm 5ml, ống nghiệm và máy làm xét nghiệm.

- Kỹ thuật:

+ Lấy 1-2 ml máu tĩnh mạch vào ống máu có chống đông với EDTA K₃. Lắc đều, đảm bảo máu không bị đông đặc. Bệnh phẩm được gửi khoa huyết học và làm xét nghiệm trong vòng 6 giờ sau khi lấy.

+ Lấy 1-2 ml máu tĩnh mạch vào ống máu có chống đông Heparin, gửi khoa sinh hóa.

- Máy xét nghiệm tại Bệnh viện Da liễu Trung Ương:

+ Máy sinh hoá:

- Architex C8000, hãng: Beckman Coulter- Mỹ
 - Máy AU 680, hãng: Beckman Coulter- Mỹ
 - Máy AU 400, hãng: Olympus-Nhật Bản
- + Máy huyết học: DxH 600, hãng: Beckman Coulter- Mỹ
- Máy xét nghiệm tại Bệnh viện Quốc tế Green
- + Máy sinh hoá: AU 480, hãng:
- + Máy huyết học:
- SN 100845, hãng: Boule Medical AB- Thụy Điển
 - ADVIA 2120i, hãng Siemens- EU

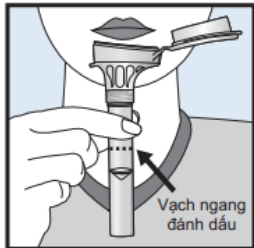
2.2.5.2. Soi trực tiếp móng

- Vật liệu nghiên cứu: bông, cồn 70 độ hoặc cồn iod, dao cùn vô khuẩn, lam kính, dung dịch KOH 20%, đèn cồn, kính hiển vi.
- Kỹ thuật soi tươi tìm nấm:
- Vệ sinh móng bằng cồn 70 độ hoặc cồn iod
 - Lấy bệnh phẩm bằng dao cùn, cạo tổn thương móng
 - Đặt lên lam kính
 - Nhỏ 1 giọt KOH 20%
 - Hơ nóng nhẹ qua ngọn lửa đèn cồn
 - Sau 1- 3 h, quan sát ở kính hiển vi vật kính 10 hay 40.

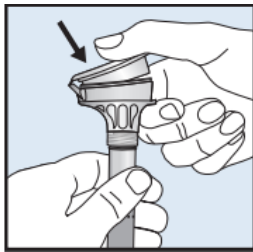
2.2.5.3. Kỹ thuật xét nghiệm phân tích gen Keratin.

Bệnh nhân sẽ được tiến hành phân tích gen Keratin 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) [26].

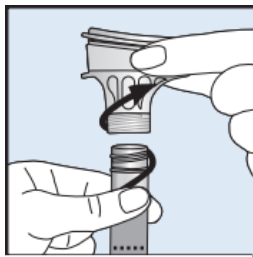
- Bước 1: Lấy bệnh phẩm là nước bọt của bệnh nhân, bảo quản trong kit (Oragene DX OGD-500 kits) theo đúng quy trình của nhà sản xuất.



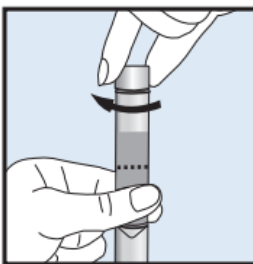
Nhổ nước bọt (không phải bong bóng) vào ống chứa cho đến khi nó cao bằng vạch ngang được đánh dấu (5 ml).



↓ Đóng kín nắp lại bằng cách ấn mạnh cái nắp hình phễu cho đến khi nghe một âm thanh, ‘tạch’ thật to.



↓ Vận phễu bỏ ra.



↓ Đóng kín ống chứa bằng cái nắp nhỏ. Lắc lắc 5 giây

Trong trường hợp bệnh nhân không hợp tác thì sẽ dùng tăm bông vô khuẩn để lấy nước bọt vùng dưới lưỡi. Sau đó bảo quản Kit trong tủ lạnh ở nhiệt độ khoảng 4°C, vận chuyển theo đường hàng không sang Đại học Dundee (không cần các chế độ bảo quản đặc biệt).

- 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).

+ Cho 250 μ l bệnh phẩm vào ống vi ly tâm 1,5 ml. Thêm vào 180 μ l Buffer ATL và 20 μ l Proteinase K, trộn bằng cách vortex và ủ ở 56°C cho đến khi ly giải hoàn toàn (1–3 h). Vortex thỉnh thoảng trong quá trình ủ.

+ Thêm 200 μ l Buffer AL. Trộn kỹ bằng cách vortex trong 15 s.

+ Ủ ở 70°C trong 10 phút. Ly tâm nhanh ống để loại bỏ các giọt từ nắp.

+ Thêm 200 μ l etanol (96–100%). Vortex trong 15 giây. Ly tâm nhanh ống để loại bỏ giọt từ nắp.

+ Dùng pipet hút hỗn hợp lên cột QIAamp Mini spin (trong ống hứng 2 ml). Máy ly tâm ở tốc độ (8000 vòng/phút) trong 1 phút. Loại bỏ dịch và ống hứng.

+ Đặt cột QIAamp Mini spin vào ống hứng 2 ml mới và thêm 500 μ l bộ đệm AW1. Ly tâm ở tốc độ 8000 vòng/phút trong 1 phút. Loại bỏ dịch và ống hứng bên dưới.

+ Đặt cột QIAamp Mini spin vào ống hứng 2 ml mới và thêm 500 μ l bộ đệm AW2. Ly tâm ở tốc độ tối đa 14.000 vòng/phút trong 3 phút. Loại bỏ dịch và ống hứng bên dưới.

+ Đặt cột QIAamp Mini spin vào ống vi ly tâm 1,5 ml mới, thêm 200 μ l Buffer AE hoặc nước cất và ủ ở nhiệt độ phòng trong 1 phút. Ly tâm ở tốc độ 8000 vòng/phút trong 1 phút để rửa DNA.

- Bước 3: Phân tích từng exon của gen Keratin

+ Phản ứng PCR khuếch đại từng exon.

Các phản ứng PCR được khuếch đại bằng chu trình sau:

Mỗi 20 μ l phản ứng gồm:

- 200 ng genomic DNA
- 120 ng của mỗi mỗi oligonucleotide*

- High Fidelity PCR buffer (đậm): 1,5 mM MgCl_2 và 4% dimethylsulphoxide (DMSO) đối với gen *KRT6A* hoặc Quiagen PCR buffer: 1,0 mM MgCl_2 và 1U HotStar Taq DNA polymerase đối với gen *KRT17*.

Chương trình các phản ứng:

Đối với DB KRT6A:

(94°C trong 5 phút) $\times$ 1 chu kì; (94°C trong 30 giây, 61°C trong 1,5 phút, 72°C trong 2,5 phút) $\times$ 35 chu kì; và (72°C trong 5 phút) $\times$ 1 chu kì

Đối với DB KRT17:

(94°C trong 15 phút) $\times$ 1 chu kì; (94°C trong 1 phút, 58°C trong 1 phút, 72°C trong 1 phút) $\times$ 30 chu kì; và (72°C trong 5 phút) $\times$ 1 chu kì.

+ Giải trình tự gen: giải trình tự DNA bằng máy tự động ABI 3700 (Applied Biosystems, Foster City, CA, Hoa Kỳ).

+ So sánh ngân hàng gen trực tuyến để tìm đột biến

* *Môi của các phản ứng được chú thích trong phụ lục 6.*

Xét nghiệm này được Hội dày móng bẩm sinh quốc tế hỗ trợ kinh phí.

2.2.6. Các tiêu chuẩn đánh giá trong nghiên cứu

2.2.6.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng bệnh nhân dày móng bẩm sinh

Theo tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng bệnh nhân dày móng bẩm sinh của Hội dày móng bẩm sinh quốc tế [4], [35], [55]:

- Dày và loạn dưỡng móng chân hoặc móng tay
- Sừng hóa bàn chân, có hoặc không có sẹo và mụn nước
- Đau bàn chân bị sừng hóa.
- Nang sừng trên da, chân tóc, hoặc u nang
- Viêm nang lông toàn thân hoặc tứ chi từ thời thơ ấu.
- Bạch sản miệng
- Răng thời kì sơ sinh

- Tăng tiết mồ hôi bàn tay, bàn chân
- Nhiều ráy tai hoặc giảm khả năng nghe

Trong đó có 3 triệu chứng chính là: dày móng chân, dày sừng gan bàn chân và đau lòng bàn chân.

2.2.6.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định bệnh nhân dày móng bẩm sinh

Dựa vào phân tích gen Keratin và 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].

2.2.6.3. Phân loại thiếu máu và tăng bạch cầu

Bảng 2.4: Phân loại mức độ thiếu máu theo WHO [59].

Tuổi	Chẩn đoán thiếu máu Hb (g/l)	Thiếu máu mức độ nhẹ	Thiếu máu mức độ vừa	Thiếu máu mức độ nặng
0,5- <5	<110	100-109	70-90	<70
5- <12	<115	110-114	80-109	<80
12- 15	<120	110-119	80-109	<80

Bảng 2.5: Chỉ số bạch cầu bình thường ($\times 10^9/l$) theo Nelson Textbook of Pediatrics [52].

Tuổi	Số lượng bạch cầu ($10^9/l$)
0-30 ngày	9,1-34,0
1-23 tháng	6,0-14,0
2-9 tuổi	4,0-12,0
10-17 tuổi	4,0-10,5

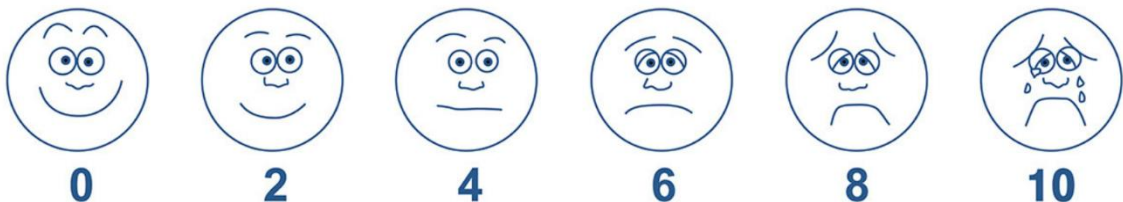
2.2.6.4. Chỉ số hóa sinh máu

Chỉ số bình thường của hoá sinh dựa vào hằng số sinh học người Việt Nam đánh giá [58]:

- Ure máu: bình thường: < 8 mmol/l; Tăng vừa: 10-20 mmol/l; Tăng nặng >20 mmol/l.
- Creatinin máu: bình thường: <100 μ mol/l; Tăng: 120-200 μ mol/l; Tăng nặng: >200 μ mol/l.
- Protein máu toàn phần: giá trị bình thường là 60-80 g/l xác định là giảm khi protein máu <60 g/l.
- Albumin máu: Giá trị bình thường là 30-50 g/l. Xác định giảm khi albumin <30 g/l.
- GOT và GPT: giá trị bình thường là < 60 U/l.

2.2.5.5. Thang đo điểm đau của trẻ em

Sử dụng thang đo Wong-Baker Faces Pain Rating Scale (WBFPRS) (0-10) để đánh giá đau ở trẻ em [53], [59].



Không đau Đau nhẹ Đau vừa Đau nhiều Đau dữ dội Đau khủng khiếp

2.2.7. Nội dung các bước triển khai trong nghiên cứu

- Bước 1: lấy tất cả bệnh nhân có tổn thương móng như móng quặp, móng tách, dày móng...đến khám tại Bệnh viện Da Liễu Trung Ương từ 1/8/2019- 31/7/2023 và Bệnh viện Quốc tế Green từ 1/8/2019- 31/8/2021 cho vào nhóm nghiên cứu 1 (1.243 bệnh nhân).
- Bước 2: các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu 1 sẽ được nhóm nghiên cứu khám lâm sàng lần 2, lựa chọn các bệnh nhân có biểu hiện dày móng và/hoặc

loạn dưỡng móng, sau đó cho vào nhóm 2. Nhóm này sẽ là đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 1. Như vậy mục tiêu 1 có 374 bệnh nhân.

+ Dày móng là độ dày của cái (bản) móng lớn hơn mức bình thường.

+ Loạn dưỡng móng là sự thay đổi của móng như hình thái, màu sắc của móng [50].

- Bước 3: khi đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 1 có thêm 1 trong các biểu hiện lâm sàng nghi ngờ bệnh dày móng bẩm sinh* thì chúng tôi sẽ cho vào nhóm nghiên cứu 3, chúng tôi chọn được 21 bệnh nhân và các bệnh nhân nhóm 3 sẽ được hội chẩn với chuyên gia của hội dày móng bẩm sinh quốc tế. Thông tin cung cấp cho chuyên gia gồm tiền sử, bệnh sử, lâm sàng và hình ảnh của bệnh nhân.

Biểu hiện lâm sàng nghi ngờ bệnh dày móng bẩm sinh theo tiêu chuẩn của Hội dày móng bẩm sinh quốc tế [4], [55]:

- + Dày và/hoặc loạn dưỡng móng chân hoặc móng tay
- + Sừng hóa bàn chân, có hoặc không có sẹo và mụn nước
- + Đau bàn chân bị sừng hóa.
- + Nang sừng trên da, chân tóc, hoặc u nang
- + Viêm nang lông toàn thân hoặc tứ chi từ thời thơ ấu.
- + Bạch sản lưỡi
- + Răng thời kì sơ sinh
- + Tăng tiết mồ hôi bàn tay, bàn chân
- + Nhiều ráy tai hoặc giảm khả năng nghe

- Bước 4: các chuyên gia sẽ nhận định lại 3 dấu hiệu lâm sàng chính của bệnh nhân gồm dày móng chân, dày sừng gan bàn chân và đau lòng bàn chân và quan sát hình ảnh nhóm nghiên cứu gửi cho họ. Họ chọn được 10 bệnh nhân. Các bệnh nhân này được cho vào nhóm 4 (10 bệnh nhân).

- Bước 5: nhóm nghiên cứu sẽ lấy bệnh phẩm là nước bọt của nhóm 4 (10 bệnh nhân) và gửi bệnh phẩm sang Đại học Dundee-Anh để làm phân tích gen Keratin giúp chẩn đoán xác định bệnh dày móng bẩm sinh. Các bệnh nhân nhóm 3 đều được tư vấn về bệnh viện Quốc tế Green để tiếp tục theo dõi và chờ kết quả.

- Bước 6: Các bệnh nhân có kết quả đột biến 1 trong 5 gen keratin *KRT6A*, *KRT6B*, *KRT6C*, *KRT16*, *KRT17* thì cho vào nhóm nghiên cứu 5, chúng tôi xác định được 8 bệnh nhân có ĐB 1 trong 5 gen trên. Như vậy, nhóm đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 2 và 3 gồm 8 bệnh nhân, sau đó các bệnh nhân này sẽ được thông báo kết quả chẩn đoán bệnh.

- Bước 7: Các bệnh nhân trong nhóm 5 (8 bệnh nhân) sẽ được điều trị, can thiệp, cung cấp kiến thức bệnh, hướng dẫn chăm sóc, hỗ trợ trong 6 tháng.

Điều trị: bôi Vaseline hàng ngày, 2-3 lần/ngày vào lòng bàn chân, bàn tay dày sừng.

Can thiệp: là các hoạt động cung cấp kiến thức, thực hành để các gia đình chăm sóc trẻ tốt hơn, giúp nâng cao chất lượng cuộc sống cho trẻ.

Người cung cấp kiến thức, thực hành là người nghiên cứu, đối tượng là bố mẹ bệnh nhân hoặc trực tiếp cho trẻ >10 tuổi, thời gian là khoảng 15 phút cho, sau đó dùng câu hỏi đóng mở để hỏi lại kiến thức, thực hành về các thông tin đã cung cấp. Trong quá trình gia đình chăm sóc trẻ, gia đình có thể liên lạc lại với người nghiên cứu khi có vấn đề xảy ra để được hỗ trợ trực tiếp.

+ Cung cấp kiến thức lý thuyết cơ bản về bệnh:

- DMBS là bệnh di truyền trội trên NST thường, do đột biến gen keratin gây nên. Gen này giúp cấu tạo lên móng tay, móng chân, lòng bàn tay, lòng bàn chân, niêm mạc miệng, tóc. Do đó, khi bị đột biến gen keratin thường gây ra tổn thương ở những vị trí trên.

- Các đặc điểm của bệnh: dày móng tay, móng chân, bạch sản miệng, dày sừng bàn chân, đau lòng bàn chân do dày sừng...
- Ngoài xét nghiệm gen có biến đổi, các xét nghiệm khác đa phần là bình thường, trừ khi có bội nhiễm kết hợp.
- Bệnh chưa có thuốc điều trị đặc hiệu.
- Bệnh không lây nhiễm nhưng di truyền cho thế hệ sau.
- Trẻ mắc bệnh thường hay mặc cảm về bệnh nên có thể xuất hiện các cảm xúc tiêu cực nên gia đình cần quan tâm, thái độ nhẹ nhàng trong quá trình hướng dẫn hoặc dạy dỗ trẻ.

+ Cung cấp kiến thức và thực hành phác đồ điều trị, chăm sóc hỗ trợ trẻ: chủ yếu là cách chăm sóc móng, bàn tay, bàn chân và xử lý đau [4]:

- Giảm đau chân bằng cách:
 - ✓ Giảm ma sát, chấn thương như hạn chế đi bộ hoặc đứng.
 - ✓ Sử dụng tất nhẹ, giày thông gió, chọn giày thoải mái. Có thể sử dụng xe lăn, nạng để giúp di chuyển xa hơn.
 - ✓ Đảm bảo cân nặng chuẩn (tính theo BMI)
 - ✓ Với những cơn đau chân có thể:
 - Sử dụng Lidocaine Hydrochloride để giảm đau. Có loại: 4% và 2% (dạng gel), tuy nhiên thuốc này cần bác sĩ kê đơn.
 - Sử dụng thuốc giảm đau không kê đơn như acetaminophen (Paracetamol) hoặc thuốc chống viêm không steroid (như aspirin, ibuprophen)
 - Nếu có các mụn nước kèm theo thì bệnh nhân có thể ngâm chân trong dung dịch kali, tuy nhiên điều này sẽ khiến da bị đen hoặc có thể sử dụng muối biển, điều này không làm da bị đen. Việc này nên lặp lại trong vài ngày (một lần/ngày là đủ). Trên da có

thể bôi celullase với mesmicin để ngăn ngừa nhiễm trùng và giúp tái tạo da

- ✓ Hạn chế 1 số thực phẩm quá nhiều gia vị, sô cô la, thực phẩm công nghiệp.
- ✓ Đảm bảo giấc ngủ.
- Với các vết chai dày nên cắt tỉa bằng dụng cụ sắc như bấm móng tay hoặc dùng đá bọt chà sát lòng bàn chân,
- Trong trường hợp da khô nên sử dụng kem mềm toàn thân.
- Chăm sóc móng nên sử dụng dụng cụ cắt móng sắc hoặc dụng cụ cắt tốt nhất có thể. Cắt tỉa móng cho bé khi ngủ hoặc thư giãn. Để tránh nhiễm trùng, điều quan trọng là không cắt tỉa quá sâu và chắc chắn cả dụng cụ và móng tay, da đều sạch, vô trùng. Sau đó, giữ móng tron theo một hướng duy nhất. Nếu móng bị cắt nham nhở sẽ làm nặng thêm các vấn đề về móng cho trẻ. Chăm sóc móng tay khoảng 2 tuần một lần. Sau đó, sơn một lớp sơn móng tay hoặc chất làm cứng móng tay.

Chú ý nên ngâm móng tay hoặc vết chai trong nước trước khi cắt, có thể sử dụng nước thường, nước xà phòng tắm cho trẻ em.

Đôi khi, móng tay đặc biệt dày cần sự trợ giúp của những chiếc bấm móng tay lớn. Một số bệnh nhân đã lấy mũ qua móng bằng lưỡi dao cạo, điều này làm cơn đau sẽ ít nghiêm trọng hơn [46]. Khi mũ chảy ra, có thể ngâm trong Hydrogen Peroxide sủi bọt. Sau đó, thêm một loại thuốc mỡ kháng sinh như Tetracyclin. Nếu nhiễm trùng quá nặng hoặc các đường màu đỏ đã đi lên ngón tay thì bệnh nhân nên đến khám bác sĩ để dùng kháng sinh là cần thiết.

Nếu vùng móng bắt đầu đỏ, có thể ngâm nó trong nước ấm, mặn hoặc dung dịch muối Epsom ấm thường xuyên nhất có thể. Ngâm cũng làm giảm các triệu chứng mà không cần dùng kháng sinh hay uống thuốc.

- Tăng sừng nang lông nên được cắt bằng bấm móng tay sắc.

- Vệ sinh răng miệng tốt, dùng bàn chải mềm, chú ý vệ sinh bàn chải trước và sau đánh răng để ngăn ngừa nhiễm trùng.
- Điều trị kịp thời nhiễm trùng thứ phát do nấm và vi khuẩn. Việc điều trị này cần được bác sĩ tư vấn trực tiếp.
- Hạn chế sống, làm việc ở môi trường có nhiệt độ cao và độ ẩm cao, nên sử dụng điều hòa vào thời tiết nóng.
- Bổ xung các Vitamin tổng hợp.

+ Theo dõi hàng tuần quá trình thực hiện các hướng dẫn từ khi bắt đầu 1/7/2021 đến 31/12/2021 sau đó đánh giá quá trình hỗ trợ bệnh nhân.

2.2.8. Sai số và các biện pháp khắc phục sai số

- Sai số do: thu thập số liệu, khám lâm sàng và cận lâm sàng

Cách khắc phục:

+ Bác sĩ khoa khám bệnh và bác sĩ nội trú được cung cấp thông tin về đề tài, mục tiêu nghiên cứu. Bác sĩ nội trú trong nhóm nghiên cứu được tập huấn kỹ trước khi cùng lấy số liệu.

+ Tác giả hoặc bác sĩ nội trú cùng với thầy hướng dẫn trực tiếp khám lâm sàng đối tượng nghiên cứu.

+ Hướng dẫn cho kỹ thuật viên phòng xét nghiệm về các xét nghiệm cần làm liên quan đến bệnh.

+ Chuẩn hóa xét nghiệm, nếu nghi ngờ bất thường có thể làm lại xét nghiệm.

+ Trong khi thu thập câu trả lời của bộ chất lượng cuộc sống thì yêu cầu bà mẹ/người chăm sóc trẻ ghi nhớ tất cả các câu hỏi, trả lời các câu hỏi trên khi bệnh nhân ở cùng những người thân, loại trừ giai đoạn trẻ ở lớp.

- Sai số do nhập liệu

Cách khắc phục:

+ Làm sạch số liệu trước khi nhập liệu

+ Chuẩn hóa số liệu

- Sai số do phân tích số liệu

Cách khắc phục:

+ Làm sạch số liệu trước khi phân tích số liệu

2.2.9. Xử lý số liệu

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

- Tính tỷ lệ phần trăm, so sánh tỷ lệ phần trăm bằng test χ^2 hoặc Fisher test (nếu $n < 20$ hoặc một trong các ô của bảng phát sinh có tần xuất kì vọng < 5), có sự khác biệt khi $p < 0,05$.

- Tính giá trị trung bình khi biến phân phối chuẩn, tính trung vị nếu biến phân phối không chuẩn.

- So sánh 2 trung vị sử dụng Wilcoxon Signed Ranks Test

- Tìm đột biến gen bằng cách so sánh kết quả giải trình tự với ngân hàng gen trực tuyến.

2.2.10. 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.

- Thông tin từ bệnh nhân chỉ phục vụ cho mục tiêu nghiên cứu khoa học, ngoài ra không phục vụ cho mục tiêu nào khác.

- Bệnh nhân và gia đình bệnh nhân được giải thích về lợi ích của việc tham gia vào nghiên cứu, bệnh nhân tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.

- Thông tin nghiên cứu của bệnh nhân và người nhà được bảo mật.

- Chi phí phân tích gen của bệnh nhân và người nhà được đề tài chi trả, không ảnh hưởng đến bệnh nhân.

- Bệnh nhân tham gia nghiên cứu được chẩn đoán xác định, phát hiện đột biến gây bệnh. Từ đó trẻ sẽ được điều trị, chăm sóc, theo dõi và quản lý theo phác đồ và chương trình điều trị của bệnh viện hoặc nhóm nghiên cứu.
- Những bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn nghiên cứu hoặc từ chối nghiên cứu vẫn được khám, điều trị đầy đủ.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Xác định tỷ lệ dày móng ở trẻ em tại bệnh viện Đa liễu Trung Ương và bệnh viện Quốc tế Green 1/8/2019- 31/8/2021.

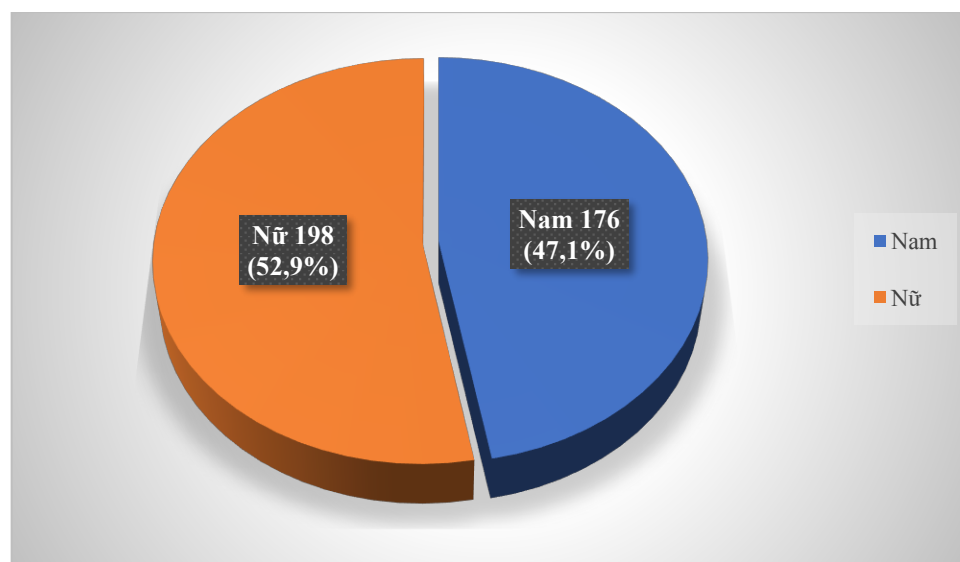
Chúng tôi chọn được 384 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu cho mục tiêu 1.

3.1.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

Bảng 3.1: Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi

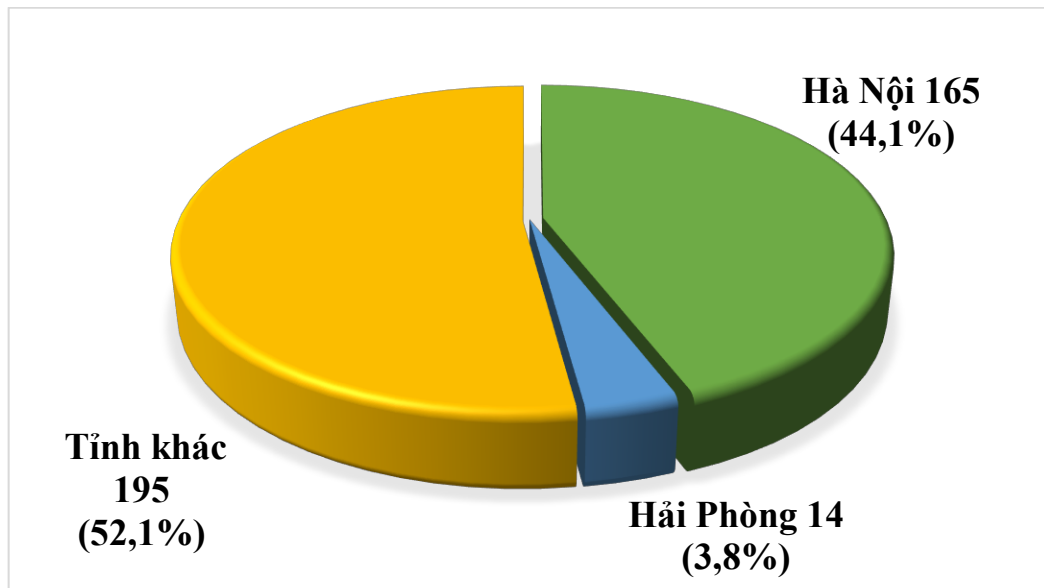
Nhóm tuổi	Số bệnh nhân (n=374)	Tỷ lệ (%)
0- ≤ 5	103	27,5
5- ≤ 10	143	38,2
10- ≤ 15	128	34,3
Tổng	374	100,0

Nhận xét: tỷ lệ đối tượng nghiên cứu phân bố đồng đều ở các nhóm tuổi từ 0- ≤ 5 tuổi, 5- ≤ 10 tuổi và 10- ≤ 15 tuổi.



Hình 3.1: Phân bố đối tượng nghiên cứu theo giới

Nhận xét: tỷ lệ nhóm bệnh nhân nữ cao hơn nhóm bệnh nhân nam, 52,9% và 47,1%.



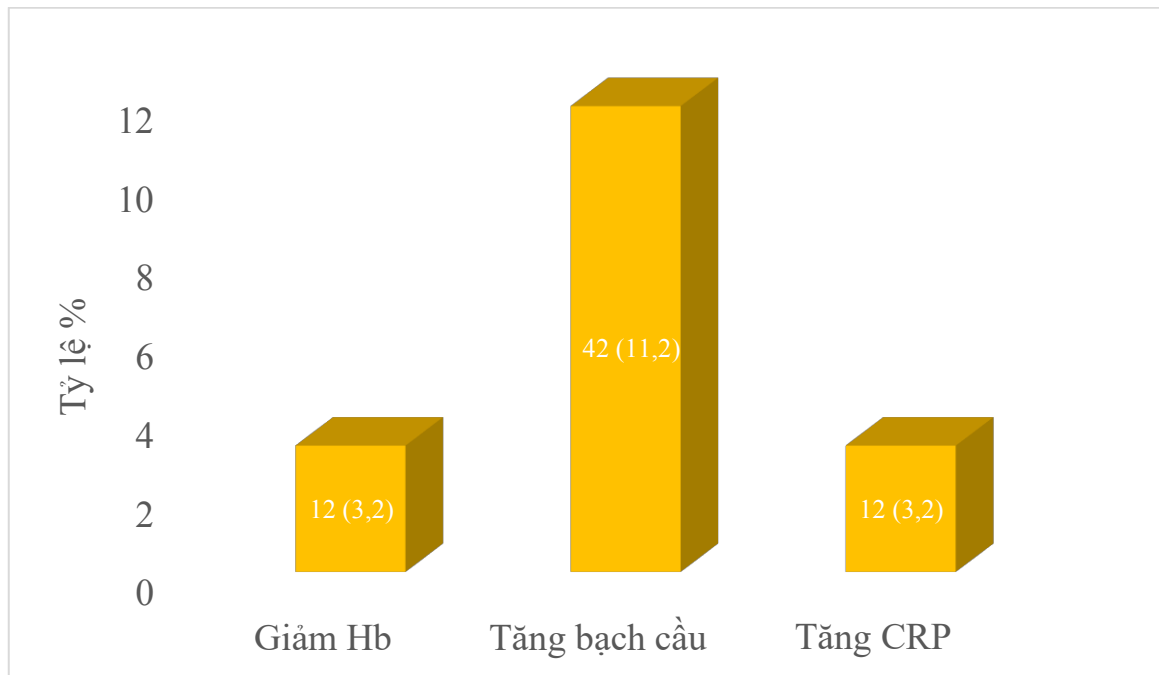
Hình 3.2: Phân bố đối tượng nghiên cứu theo địa dư

Nhận xét: tỷ lệ bệnh nhân trong đối tượng nghiên cứu sống tại Hà Nội là 44,1%, tại Hải Phòng là 3,8%, có 44,1% bệnh nhân đến từ tỉnh khác.

Bảng 3.2: Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng	Số bệnh nhân (n=374)	Tỷ lệ %
Đau móng	41	11,0
Ngứa móng	79	21,1
Dày bàn tay	32	8,6
Dày bàn chân	36	9,6
Tổn thương da và niêm mạc	191	51,1
Triệu chứng khác	35	9,4

Nhận xét: 95,7% bệnh nhân có biểu hiện dày móng, loạn dưỡng móng, 51,1% bệnh nhân có tổn thương da và niêm mạc. Các triệu chứng khác chiếm tỷ lệ nhỏ.



Hình 3.3: Đặc điểm một số chỉ số cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu
 Nhận xét: 11,8% số bệnh nhân có tăng bạch cầu, số bệnh nhân tăng CRP là 3,4% và giảm Hb là 2,9%.

Bảng 3.3: Đặc điểm soi nấm móng của đối tượng nghiên cứu

Kết quả soi nấm móng	Số bệnh nhân (n=374)	Tỷ lệ (%)
Không thấy nấm	249	66,6
Nấm <i>Candida</i>	98	26,2
Nấm <i>Malassezia</i>	6	1,6
Sợi nấm	12	3,2
Sợi nấm + Nấm <i>Candida</i>	8	2,1
Sợi nấm + Nấm <i>Malassezia</i>	1	0,3
Tổng	374	100,0

Nhận xét: 66,6% bệnh nhân khi soi móng không thấy nấm, 33,4% bệnh nhân khi soi móng có nấm, trong đó chủ yếu là nấm *Candida* chiếm tỷ lệ 98/374 (26,2%).

Bảng 3.4: Đặc điểm huyết học của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm huyết học	TB* $\pm$ SD (min- max)
Hồng cầu (T/l)	4,89 $\pm$ 0,49 (3,4-6,74)
Hemoglobin (g/l)	133,86 $\pm$ 10,40 (100,0-167,0)
Hematocrit (L/l)	0,40 $\pm$ 0,03 (0,30-0,76)
Bạch cầu (G/l)	8,99 $\pm$ 3,18 (3,90-24,30)
Bạch cầu đa nhân trung tính (G/l)	4,84 $\pm$ 2,72 (0,29-21,0)
Tiểu cầu (G/l)	331,16 $\pm$ 98,80 (141,0-823,0)

*TB: trung bình

Nhận xét: hầu hết các bệnh nhân trong đối tượng nghiên cứu đều có chỉ số huyết học bình thường.

Trong đó, hemoglobin của bệnh nhân thấp nhất là 100 g/l, số lượng bạch cầu của bệnh nhân thấp nhất là 3,9 G/l, cao nhất là 24,3 G/l.

Bảng 3.5: Đặc điểm hóa sinh máu của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm hóa sinh máu	Trung vị (25 TH - 75 TH)
CRP (mg/l)	0,80 (0,26-1,52)
Ure (μmol/l)	3,90 (3,10-4,80)
Creatinin (mmol/l)	52,55 (47,00-59,00)
AST (UI/l)	25,0 (19,80-29,80)
ALT (UI/l)	14,45 (10,90-19,10)
Protein (g/l)	72,20 (66,12-77,42)
Albumin (g/l)	42,00 (38,00-44,00)

Nhận xét: đa phần các bệnh nhân có chỉ số hóa sinh máu CRP, ezym gan, chức năng thận, Protein, Albumin trong giới hạn bình thường.

3.1.2. 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.

Do đó:

- Tỷ lệ trẻ dày móng và/hoặc loạn dưỡng móng/ tổng số trẻ đến khám tại 2 bệnh viện là 374/ 191.499 chiếm 0,19%
- Tỷ lệ trẻ dày móng và/hoặc loạn dưỡng móng/ tổng số trẻ có bệnh lý về móng là 374/ 1243 chiếm 30%

- Tỷ lệ trẻ dày móng bẩm sinh/ tổng số trẻ đến khám tại 2 bệnh viện là 8/191.499 chiếm 0,04%
- Tỷ lệ trẻ dày móng bẩm sinh/ tổng số trẻ có bệnh lý về móng là 8/1243 chiếm 0,64%
- Tỷ lệ trẻ dày móng bẩm sinh/ tổng số trẻ có biểu hiện dày và loạn dưỡng móng là 8/374 chiếm 2,13%

Bảng 3.6: Phân bố bệnh lý của đối tượng nghiên cứu (n=374)

	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Nấm móng + nấm da	122	32,62
Vảy nến	120	32,08
Loạn dưỡng móng	77	20,58
Dày sừng bàn tay, bàn chân	21	5,61
Vảy cá	13	3,47
Dày móng bẩm sinh	8	2,13
Bệnh khác	13	3,74
Tổng	374	100,0

Nhận xét: tỷ lệ trẻ dày móng và/hoặc loạn dưỡng móng do nấm chiếm tỷ lệ cao nhất 32,62%, thấp nhất là do bệnh dày móng bẩm sinh 2,13%.

Bảng 3.7: Phân bố bệnh nhân dày móng bẩm sinh theo thời gian xuất hiện triệu chứng dày móng

Thời gian xuất hiện	Dày móng bẩm sinh		Tổng
	Có n (%)	Không n (%)	
< 1 tuổi	8 (2,1)	8 (2,1)	16 (4,3)
≥ 1 tuổi	0 (0,0)	358 (95,7)	358 (95,7)
Tổng	8 (2,1)	366 (97,8)	374 (100,0)

Nhận xét: cả 8 bệnh nhân dày móng bẩm sinh có triệu chứng dày móng từ rất sớm, đều < 1 tuổi (100,0%), trong khi bệnh nhân mắc bệnh khác có biểu hiện dày móng khi trẻ < 1 tuổi chỉ có 2,1%.

Bảng 3.8: Phân bố đối tượng nghiên cứu theo triệu chứng dày sừng gan bàn chân

Dày sừng gan bàn chân	Dày móng bẩm sinh		Tổng
	Có n (%)	Không n (%)	
Có	8 (2,1)	28 (57,5)	36 (9,6)
Không	0 (0,0)	338 (90,4)	345 (90,4)
Tổng	8 (2,1)	366 (97,9)	374 (100,0)

Nhận xét: 100% các bệnh nhân dày móng bẩm sinh có triệu chứng dày sừng gan bàn chân, có 57,5 % bệnh nhân mắc bệnh lý da, móng khác cũng có triệu chứng này.

3.2. Mô tả kiểu gen và kiểu hình của các bệnh nhân dày móng bẩm sinh

Chúng tôi chọn được 8 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu cho mục tiêu 2.

3.2.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân dày móng bẩm sinh

Bảng 3.9: Đặc điểm chung của bệnh nhân dày móng bẩm sinh

Đặc điểm chung	Tuổi khởi phát (năm)	Tuổi chẩn đoán (năm)	Tuổi (tính đến năm 2022) (năm)	Giới	Dân tộc	Tiền sử gia đình **
BN 1	< 1	1	5	Nam	Kinh	-
BN 2		4	9	Nam	Kinh	-
BN 3		5	11	Nữ	Kinh	-
BN 4		1	5	Nam	Kinh	+
BN 5		3	9	Nữ	Kinh	-
BN 6		2	6	Nữ	Kinh	-
BN 7		7	11	Nam	Kinh	+
BN 8		1	1	Nam	Kinh	-

* -: không; +: có, BN: bệnh nhân

Nhận xét: các bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng đầu tiên từ rất sớm, có 3 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh lúc 1 tuổi, bệnh nhân số 7 được chẩn đoán bệnh muộn nhất lúc 7 tuổi. Hiện nay, có 2 bệnh nhân đã hơn 10 tuổi.

Có 3 bệnh nhân nữ, 5 bệnh nhân nam. Các bệnh nhân đều là người dân tộc Kinh. Bệnh nhân số 4 và số 7 trong cùng một gia đình.

Bảng 3.10 : Phân bố bệnh nhân theo tiền sử xử lý ngoại khoa móng (n=8)

Móng	Số bệnh nhân đã xử lý (n)
Móng tay	4
Móng chân	2
Tổng	6

Nhận xét: có 4 bệnh nhân đã từng xử lý ngoại khoa móng tay và 2 bệnh nhân đã từng xử lý ngoại khoa móng chân.

Bảng 3.11: Phân bố bệnh nhân theo thời điểm khởi phát triệu chứng dày sừng bàn chân (n=8)

Độ tuổi	Số bệnh nhân (n)
< 1 tuổi	2
1-4 tuổi	6
>4 tuổi	0

Nhận xét: đa phần các bệnh nhân xuất hiện triệu chứng dày sừng bàn chân giai đoạn 1-4 tuổi chiếm tỷ lệ 75%.

Bảng 3.12: Một số vấn đề liên quan đến triệu chứng dày sừng bàn chân của bệnh nhân dày móng bẩm sinh (n=8)

	Có (n)	Không (n)	Tổng
Khả năng đi bộ	8	0	8
Nặng hoặc xe lăn	0	8	8
Giày tất đặc biệt	2	6	8

Nhận xét: các bệnh nhân đều có khả năng đi bộ, chưa cần sử dụng phương tiện hỗ trợ và có 2/8 bệnh nhân đang sử dụng giày tất đặc biệt.

3.2.2. Kiểu gen của bệnh nhân dày móng bẩm sinh

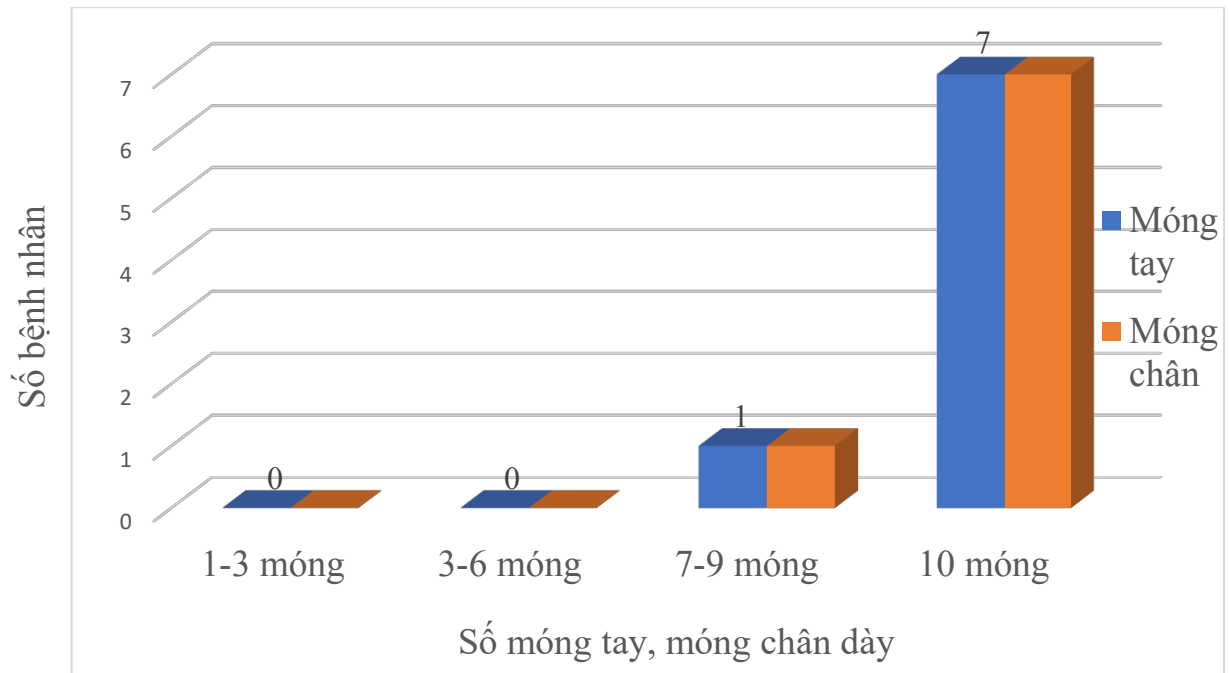
Bảng 3.13: Kiểu gen của bệnh nhân dày móng bẩm sinh

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

*BN: bệnh nhân, **ĐB: đột biến

Nhận xét: 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.

3.2.3. Kiểu hình bệnh nhân dày móng bẩm sinh



Hình 3.4: Kiểu hình dày móng tay, móng chân của bệnh nhân
dày móng bẩm sinh

Nhận xét: 7/8 bệnh nhân có biểu hiện dày 10 móng tay và 10 móng chân, có 1 bệnh nhân dày 7 móng tay và 7 móng chân.

Bảng 3.14: 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

Nhận xét: 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 3.15: Phân bố kiểu hình bàn chân theo từng thời điểm (n=8)

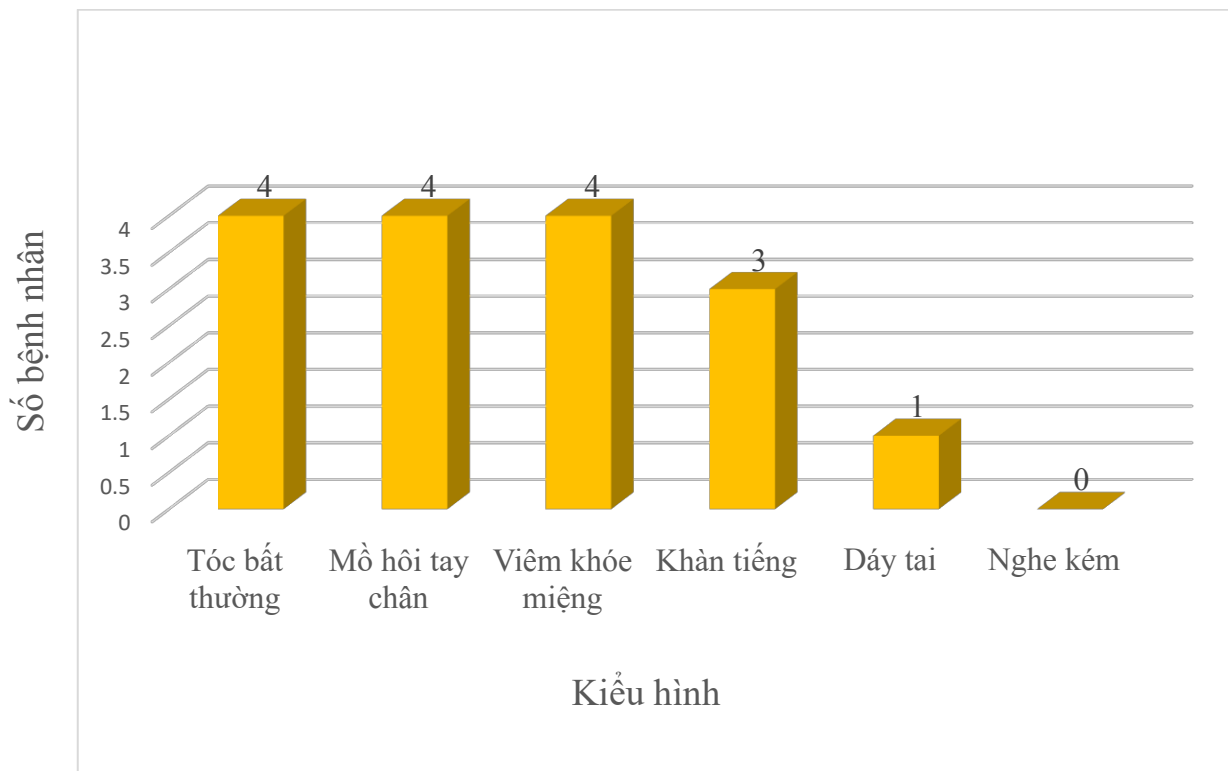
Thời điểm \ Kiểu hình bàn chân	Nứt (n)	Nhức (n)	Phồng (n)	Chai (n)
Trước thời điểm nghiên cứu	5	5	5	8
Tại thời điểm nghiên cứu	3	3	3	8

Nhận xét: các bệnh nhân hầu hết đã từng có biểu hiện nứt, nhức, phồng và chai bàn chân. Hiện tại, có 3/8 bệnh nhân vẫn có các biểu hiện đó và triệu chứng chai bàn chân có ở tất cả các bệnh nhân.

Bảng 3.16: Phân bố bệnh nhân theo tiền sử nhiễm trùng móng

Thời điểm nhiễm trùng	Móng tay (n)	Móng chân (n)
Trước thời điểm nghiên cứu	8	7
Tại thời điểm nghiên cứu	3	0

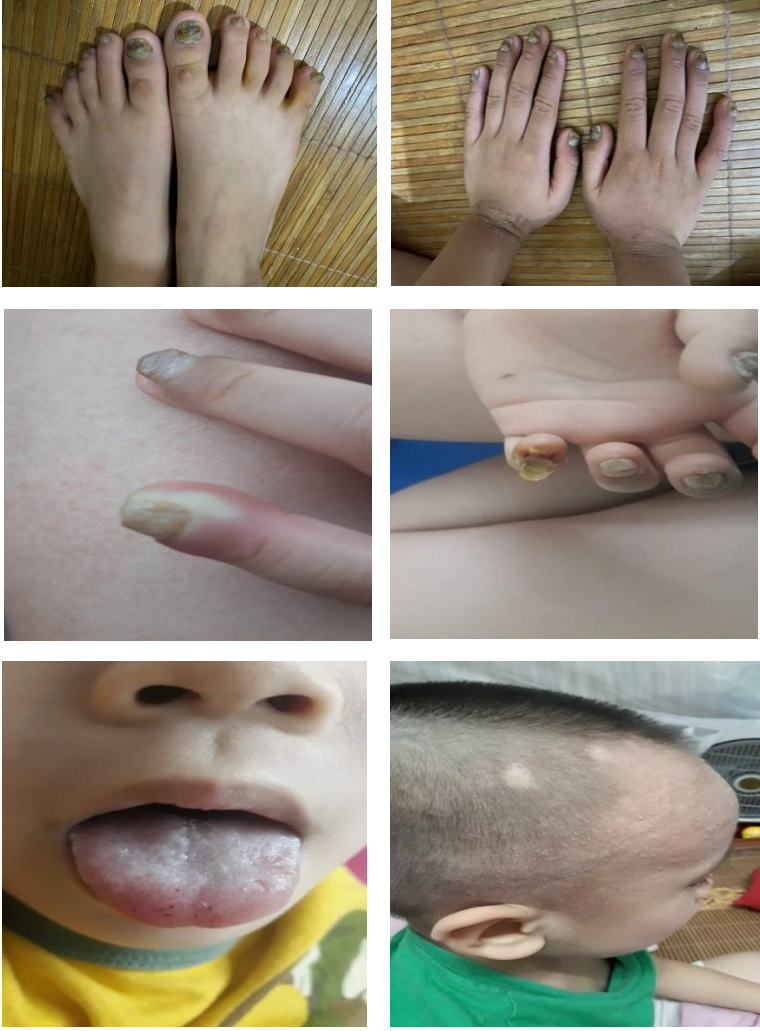
Nhận xét: 100% bệnh nhân có tiền sử nhiễm trùng móng tay và hầu hết bệnh nhân (7/8) bệnh nhân có tiền sử nhiễm trùng móng chân.



Hình 3.5: Các kiểu hình khác của bệnh nhân dày móng bẩm sinh

Nhận xét: có 4/8 bệnh nhân có các biểu hiện tóc bất thường, mồ hôi tay chân, viêm khớp miệng, 1/8 bệnh nhân có nhiều ráy tai và không có bệnh nhân có biểu hiện nghe kém.

3.2.4. Kiểu hình và kiểu gen của bệnh nhân

Kiểu hình: dày móng tay, móng chân, nhiễm trùng móng, bong móng, bạch sản miệng, tổn thương da		Kiểu gen: ĐB <i>KRT6A</i>, miền 1A, cDNA thay đổi: c.516_518delC AA, gây mất Asparagine Protein thay đổi: N172del.
---	---	---

Hình 3.6: Bệnh nhân số 1- Trần Hữu A, nam, 5 tuổi

Nhận xét: đột biến xóa bộ ba *CAA* trên miền ốc xoắn 1A gây mất Asparagine.

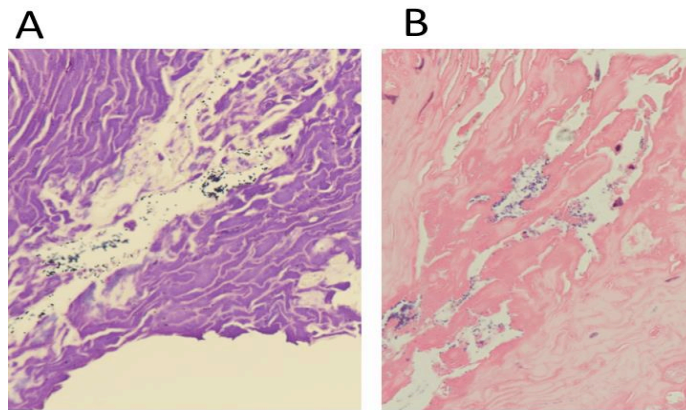


Hình 3.7: Bệnh nhân số 2- Nguyễn Đức Q, nam, 9 tuổi

Nhận xét: đột biến xóa bộ ba *CAA* trên miền ốc xoắn 1A gây mất Asparagine.

Kiểu hình: dày móng, dày sừng gan bàn chân, tăng sừng nang lông ở đầu gối và khuỷu tay.	  	  	Kiểu gen: ĐB <i>KRT6A</i>, miền 1A, cDNA thay đổi: c.513C>A, gây Asparagine → Lysine, Protein thay đổi: N171K
--	--	---	--

Hình 3.8: Bệnh nhân số 3- Lê Hoàng Kiều T, nữ, 11 tuổi
 Nhận xét: đột biến sai nghĩa *513C>A* tại exon 1 làm acid amin Asparagine biến đổi thành Lysine



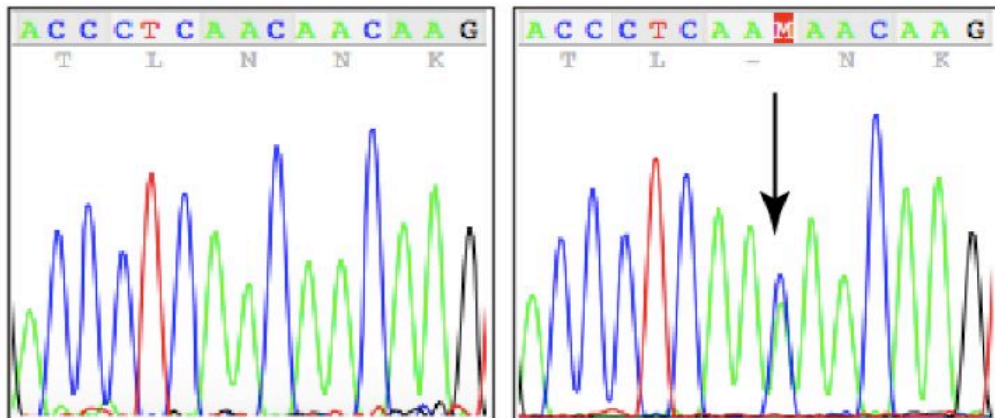
Hình 3.9: Hình ảnh mô học của tổ chức móng.

A, nhuộm giemsa; B, nhuộm H.E

Nhận xét: sự tăng sinh mạnh mẽ keratin và sự hiện diện của vi khuẩn gram dương nhưng không có tế bào ác tính

Control: K6a, exon 1

Patient: K6a p.Asn171Lys



Hình 3.10: Đột biến tại exon 1 gen K6a

Nhận xét: đột biến tại exon 1 gen *K6a* tạo ra một bộ ba kết thúc sớm khiến tổng hợp chuỗi protein *K6a* bị dừng lại.



Hình 3.11: Bệnh nhân số 4- Nguyễn Đăng K, nam, 5 tuổi
 Nhận xét: đột biến xóa bộ ba CAA trên miền ốc xoắn 1A gây mất Asparagine.



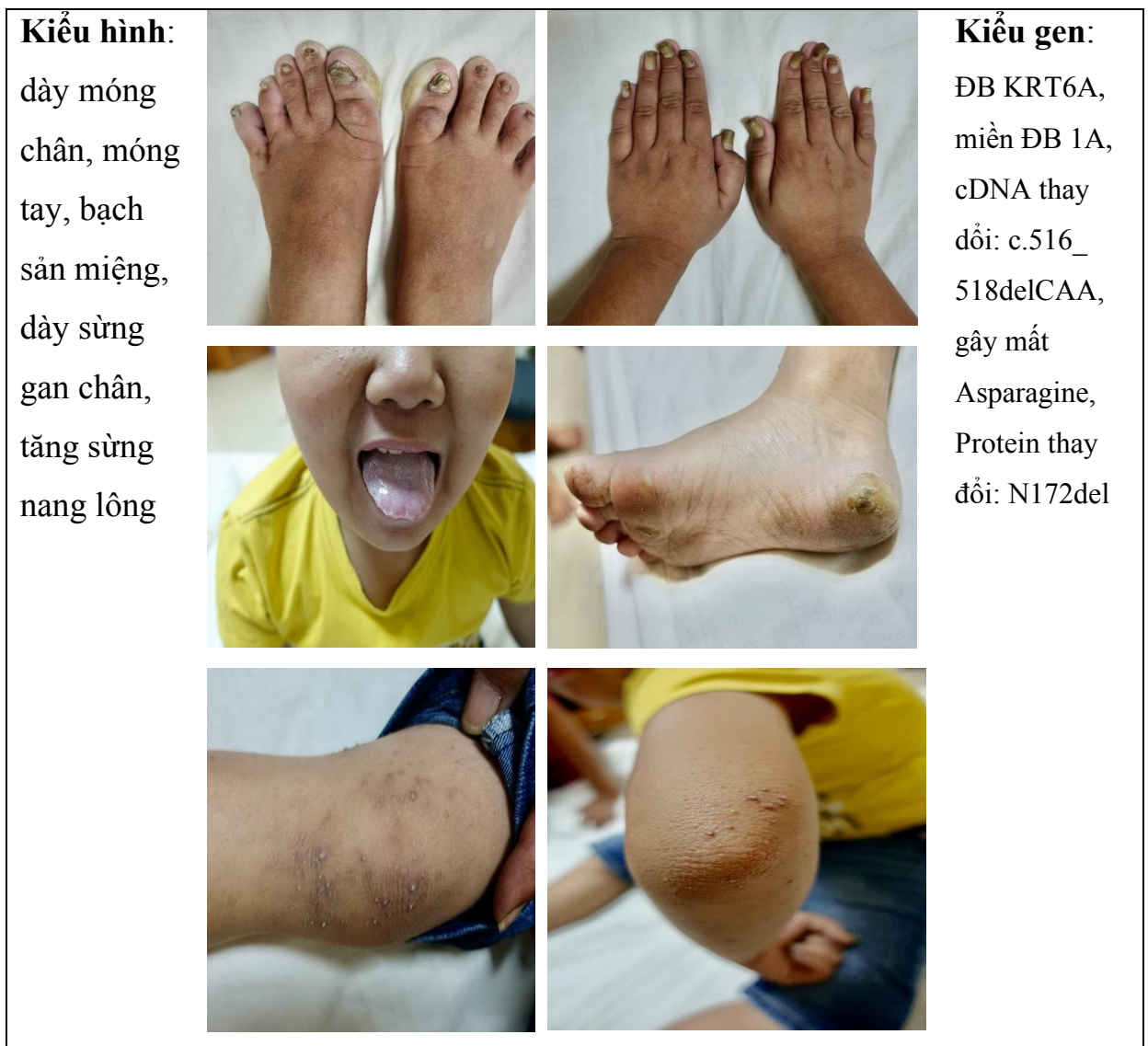
Hình 3.12: Bệnh nhân số 5- Nguyễn Thanh H, nữ, 9 tuổi

Nhận xét: đột biến sai nghĩa *1397G>C* tại miền 2B làm acid amin Arginine biến đổi thành Proline.



Hình 3.13: Bệnh nhân số 6- Hoàng Như Y, nữ, 6 tuổi

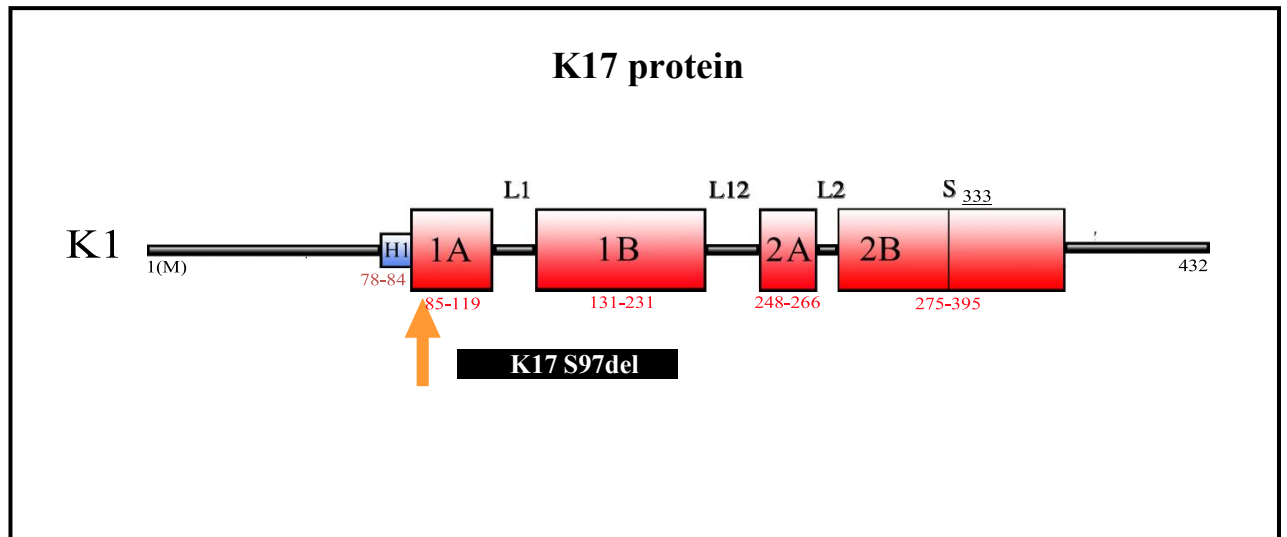
Nhận xét: đột biến xóa bộ ba *CAA* trên miền ốc xoắn 1A gây mất Asparagine.



Hình 3.14: Bệnh nhân số 7- Nguyễn Đăng N, nam, 11 tuổi
Nhận xét: đột biến xóa bộ ba *CAA* trên miền ốc xoắn 1A gây mất Asparagine.



Hình 3.15: Bệnh nhân số 8- Bùi Ngọc Gia H, nam, 1 tuổi
 Nhận xét: đột biến xóa bộ ba *TCC* trên miền ốc xoắn 1A gây mất Serine.



Hình 3.16: Cấu trúc Protein K17

Nhận xét: mũi tên màu vàng chỉ vị trí tương đối chính xác của đột biến 97 trên protein K17

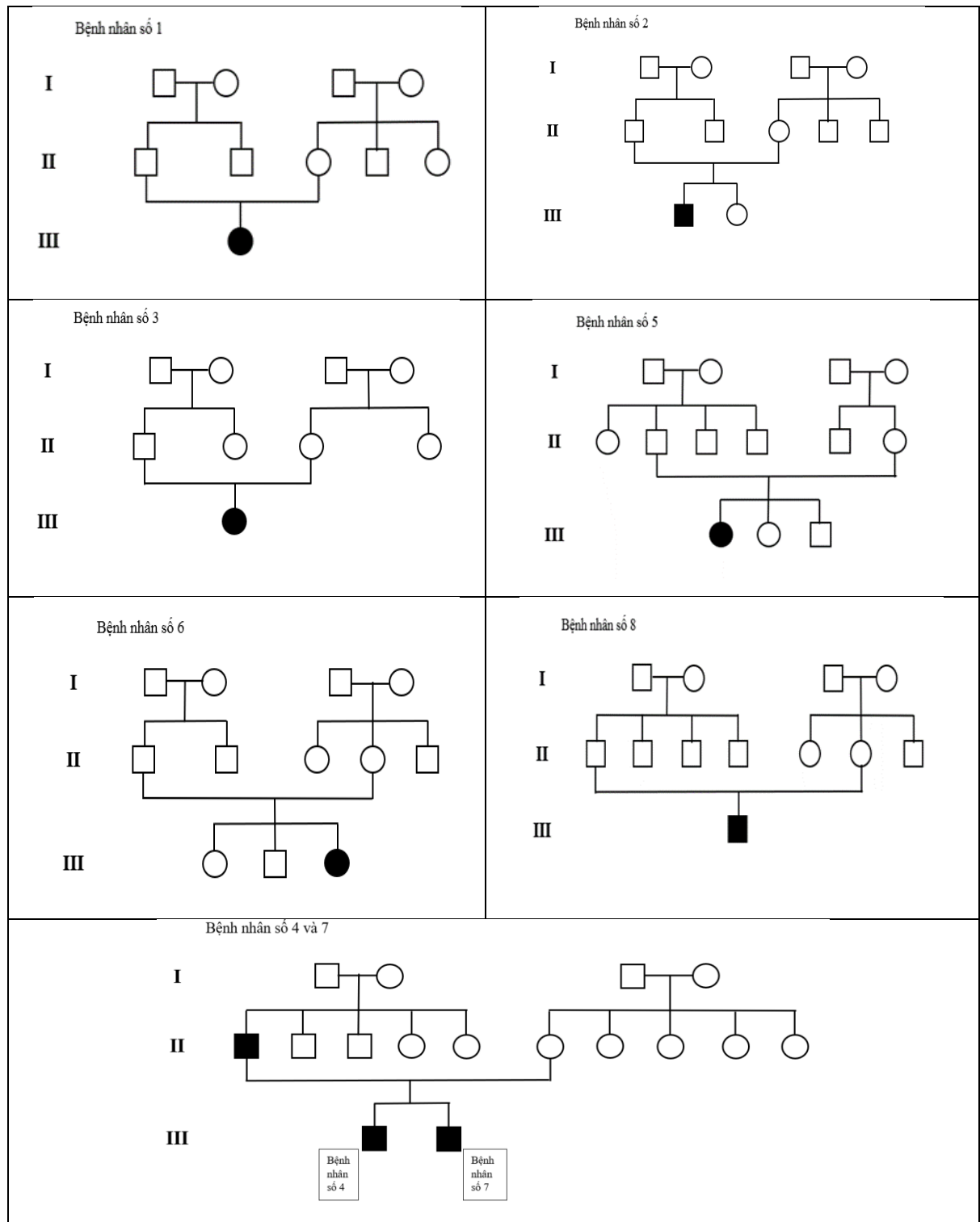
3.2.5. Mối liên quan kiểu gen và kiểu hình của các bệnh nhân

Bảng 3.17: 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>

Nhận xét: những bệnh nhân có biểu hiện bạch sản miệng, dày sừng bàn chân gây đau nhiều, tổn thương móng nhiều hoặc tăng sừng nang lông gợi ý đột biến *KRT6A*, bệnh nhân có số lượng móng tay dày ít thì gợi ý đột biến trên miền 2B, bệnh nhân có răng sơ sinh gợi ý đột biến *KRT17*.

3.2.6. Sơ đồ phả hệ của bệnh nhân dày móng bẩm sinh



Hình 3.17: Sơ đồ phả hệ của 8 bệnh nhân dày móng bẩm sinh

Nhận xét: có 6 bệnh nhân gợi ý là đột biến mới trong gia đình, có 2 bệnh nhân số 4 và 7 là di truyền bệnh từ bố.

3.3. Nhận xét kết quả điều trị, can thiệp chăm sóc hỗ trợ cho bệnh nhân dày móng bẩm sinh trong 6 tháng.

Chúng tôi chọn được 8 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu cho mục tiêu 3.

Bảng 3.18: Phân bố các triệu chứng xuất hiện trong thời gian theo dõi (n=8)

Thời gian	Nhiễm khuẩn n (%)	Bạch sản miệng n (%)	Đau bàn chân* n (%)	Vấn đề khác n (%)
7/2021	5 (62,5)	4 (50,0)	4 (50,0)	6 (75,0)
8/2021	2 (25,0)	1 (12,5)	5 (62,5)	6 (75,0)
9/2021	0 (0,0)	2 (25,0)	4 (50,0)	6 (75,0)
10/2021	2 (25,0)	2 (25,0)	1 (12,5)	3 (37,5)
11/2021	2 (25,0)	3 (37,5)	1 (12,5)	4 (50,0)
12/2021	0 (0,0)	2 (25,0)	1 (12,5)	2 (25,0)

Đau bàn chân: vấn đề đau bàn chân khiến bệnh nhân không muốn đi lại hoặc không đi lại được.*

Nhận xét: hầu hết các bệnh nhân đều gặp phải các vấn đề như nhiễm khuẩn, bạch sản miệng, đau bàn chân và một số vấn đề khác. Vào 3 tháng cuối năm, các vấn đề có xu hướng giảm hơn.

Bảng 3.19 : Thang điểm đau của bệnh nhân trước và sau điều trị, can thiệp

	Trước điều trị TB $\pm$ SD	Sau điều trị TB $\pm$ SD	p
Điểm đau	6 $\pm$ 1,69	4 $\pm$ 1,51	<0,05

Nhận xét: có sự khác biệt về thang đo điểm đau trước và sau điều trị với p<0,05

Bảng 3.20: Sự thay đổi các triệu chứng trước và sau khi điều trị can thiệp
chăm sóc hỗ trợ (n=8)

Triệu chứng	Trước điều trị		Sau điều trị		
	Có (n)	Không (n)	Không thay đổi (n)	Đỡ (n)	Không triệu chứng (n)
Dày móng	8	0	0	8	0
Bạch sản miệng	8	0	0	6	2
Tăng sừng nang lông	8	0	0	8	0
Dày sừng gan bàn chân	8	0	0	8	0
Đau gan bàn chân	8	0	0	8	0
Phồng rộp bàn chân	3	5	0	2	6
Chai gan bàn chân	8	0	0	8	0
Nứt gan bàn chân	3	5	0	0	8
Nhiễm khuẩn móng	3	5	0	1	7

Nhận xét: trước điều trị 100% bệnh nhân có biểu hiện dày móng, bạch sản miệng, tăng sừng nang lông, dày sừng gan bàn chân, đau gan bàn chân và chai gan bàn chân; 37,5% bệnh nhân bị phồng rộp bàn chân, nứt gan bàn chân và nhiễm khuẩn móng.

Sau điều trị can thiệp chăm sóc hỗ trợ các triệu chứng của bệnh nhân đều cải thiện. Có 100% bệnh nhân không nứt gan bàn chân, 87,5% không nhiễm khuẩn móng, 75% bệnh nhân không phồng rộp. 100% bệnh nhân đỡ dày móng, dày sừng gan bàn chân, đau bàn chân và chai bàn chân.



Hình 3.18: Một số hình ảnh về sự cải thiện các triệu chứng của bệnh nhân dày móng bẩm sinh

Nhận xét: một số biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân đã được cải thiện sau can thiệp, chăm sóc hỗ trợ.

Bảng 3.21: Sự thay đổi tần suất chăm sóc móng và bàn chân trước và sau điều trị của bệnh nhân dày móng bẩm sinh (n=8)

Sự thay đổi tần suất chăm sóc		Trước điều trị n (%)	Sau điều trị n (%)
Tần suất chăm sóc bàn chân	1 tuần/ lần	2 (25,0)	0 (0,0)
	1 tháng/ lần	5 (62,5)	8 (100,0)
	2 tháng/ lần	1 (12,5)	0 (0,0)
Tần suất chăm sóc móng tay	2 tuần/ lần	2 (50,0)	8 (100,0)
	1 tháng/ lần	6 (50,0)	0 (0,0)
Tần suất chăm móng chân	1 tháng/ lần	5 (62,5)	8 (100,0)
	> 1 tháng/ lần	3 (37,5)	0 (0,0)
Số lần đau bàn chân trung bình trong 1 tuần (lần) TB $\pm$ SD (min-max)		7,13 $\pm$ 2,80 (1-10)	6,88 $\pm$ 2,16 (2-9)

Nhận xét: sau khi hướng dẫn chăm sóc can thiệp trong 6 tháng, các bệnh nhân đã biết thời gian thực hành chăm sóc móng tay, móng chân và bàn chân cho phù hợp, cụ thể là thời gian chăm sóc móng chân và bàn chân nên duy trì là 1 tháng/lần, móng tay là 1 tuần/lần.

Số lần đau bàn chân trong 1 tuần của nhóm sau can thiệp thấp hơn so với nhóm trước can thiệp nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.22: Sự thay đổi số lần đau bàn chân/tuần của bệnh nhân dày móng bẩm sinh (n=8)

Số lần đau bàn chân/tuần	Trước điều trị n (%)	Sau điều trị n (%)
0 lần	0 (0,0)	0 (0,0)
1-2 lần	1 (12,5)	1 (12,5)
3-4 lần	0 (0,0)	0 (0,0)
> 4 lần	7 (87,5)	7 (87,5)

Nhận xét: trước khi điều trị can thiệp có 7/8 bệnh nhân đau trên 4 lần/ tuần, sau điều trị can thiệp số bệnh nhân đau trên 4 lần/tuần không giảm, mặc dù tổng số lần đau/tuần có giảm xuống.

Bảng 3.23: Sự thay đổi số lần móng tay ảnh hưởng đến cuộc sống hàng ngày/tuần của bệnh nhân dày móng bẩm sinh (n=8)

Số lần móng tay ảnh hưởng đến cuộc sống/tuần	Trước điều trị n (%)	Sau điều trị n (%)
0 lần	0 (0,0)	0 (0,0)
1-2 lần	2 (25,0)	3 (37,5)
3-4 lần	2 (25,0)	4 (50,0)
> 4 lần	4 (50,0)	1 (12,5)

Nhận xét: móng tay dày ảnh hưởng đến cuộc sống hàng ngày của tất cả các bệnh nhân.

Bảng 3.24: Sự thay đổi số cơn đau chân làm phiền giấc ngủ/tuần của bệnh nhân dày móng bẩm sinh (n=8)

Số lần đau bàn chân làm phiền giấc ngủ/tuần	Trước điều trị n (%)	Sau điều trị n (%)
0 lần	6 (75,5)	7 (87,5)
1-2 lần	1 (12,5)	1 (12,5)
3-4 lần	1 (12,5)	0 (0,0)
> 4 lần	0 (0,0)	0 (0,0)

Nhận xét: triệu chứng đau chân chỉ ảnh hưởng đến giấc ngủ của 2 bệnh nhân. Sau khi điều trị can thiệp, cơn đau chân chỉ còn ảnh hưởng đến giấc ngủ của 1 bệnh nhân.

Bảng 3.25: Sự thay đổi về số lần bệnh dày móng bẩm sinh cản trở công việc nhà^(a) /tuần của bệnh nhân (n=8)

Số lần bệnh ảnh hưởng đến công việc nhà/tuần	Trước điều trị n (%)	Sau điều trị n (%)
0 lần	1 (12,5)	2 (25,0)
1-2 lần	5 (62,5)	6 (75,0)
3-4 lần	2 (25,0)	0 (0,0)
> 4 lần	0 (0,0)	0 (0,0)

^(a): Đi mua sắm, làm việc nhà và làm vườn

Nhận xét: Có 5/8 bệnh nhân dày móng bẩm sinh bị cản trở công việc nhà 1-2 lần/tuần, 2 bệnh nhân ở mức 3-4 lần/tuần. Sau điều trị can thiệp, có 6/8 bệnh nhân nhận thấy bệnh chỉ ảnh hưởng đến làm việc nhà 1-2 lần/tuần.

Bảng 3.26: Sự thay đổi về số lần đau bàn chân ảnh hưởng đến hoạt động xã hội và giải trí trong tuần của bệnh nhân dày móng bẩm sinh (n=8)

Số lần đau bàn chân/tuần	Trước điều trị n (%)	Sau điều trị n (%)
0 lần	0 (0,0)	1 (12,5)
1-2 lần	4 (50,0)	5 (62,5)
3-4 lần	4 (50,0)	2 (25,0)
> 4 lần	0 (0,0)	0 (0,0)

Nhận xét: số lần đau bàn chân đã ảnh hưởng rõ đến hoạt động xã hội và giải trí của bệnh nhân. Sau khi điều trị can thiệp thì có 1 bệnh nhân đỡ đau chân và gần như không gây ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Bảng 3.27: Sự thay đổi về số lần đau bàn chân ảnh hưởng đến hoạt động chơi thể thao trong tuần của bệnh nhân dày móng bẩm sinh (n=8)

Số lần đau bàn chân/tuần	Trước điều trị n (%)	Sau điều trị n (%)
0 lần	0 (0,0)	1 (12,5)
1-2 lần	3 (37,5)	7 (87,5)
3-4 lần	5 (62,5)	0 (0,0)
> 4 lần	0 (0,0)	0 (0,0)

Nhận xét: có 5/8 bệnh nhân nhận thấy trong tuần qua có 3-4 lần đau bàn chân gây trở ngại cho hoạt động thể thao của bệnh nhân. Tuy nhiên, sau điều trị can thiệp, không có bệnh nhân nào có số lần đau chân > 3 lần/ tuần.

Bảng 3.28: Sự thay đổi về số lần bệnh dày móng bẩm sinh ảnh hưởng đến làm việc hoặc học tập trong tuần của bệnh nhân dày móng bẩm sinh (n=8)

Số lần bệnh ảnh hưởng đến học tập/tuần	Trước điều trị n (%)	Sau điều trị n (%)
0 lần	3 (37,5)	3 (37,5)
1-2 lần	3 (37,5)	5 (62,5)
3-4 lần	2 (25,0)	0 (0,0)
> 4 lần	0 (0,0)	0 (0,0)

Nhận xét: trước khi điều trị can thiệp, bệnh dày móng bẩm sinh đã ảnh hưởng đến học tập của bệnh nhân ở mức 3-4 lần/ tuần. Sau can thiệp, các bệnh nhân chỉ bị ảnh hưởng ở mức < 2 lần/tuần.

Bảng 3.29: Sự thay đổi về số lần tổn thương da trong tuần ảnh hưởng đến quan hệ với bạn bè, người quen của bệnh nhân dày móng bẩm sinh (n=8)

Số lần tổn thương da/tuần	Trước điều trị n (%)	Sau điều trị n (%)
0 lần	1 (12,5)	2 (25,0)
1-2 lần	1 (12,5)	6 (75,0)
3-4 lần	4 (50,0)	0 (0,0)
> 4 lần	2 (25,0)	0 (0,0)

Nhận xét: tổn thương da đã làm cản trở mối quan hệ của bệnh nhân với những người xung quanh, tuy nhiên sau điều trị can thiệp, vấn đề này đã được cải thiện rõ rệt.

Bảng 3.30: Sự thay đổi số vấn đề của bệnh dày móng bẩm sinh khiến bệnh nhân cần chăm sóc bản thân

Số vấn đề cần chăm sóc/tuần	Trước điều trị n (%)	Sau điều trị n (%)
0 vấn đề	0 (0,0)	0 (0,0)
1-2 vấn đề	5 (62,5)	6 (75,0)
3-4 vấn đề	3 (37,5)	2 (25,0)
> 4 vấn đề	0 (0,0)	0 (0,0)

Nhận xét: có 3/8 bệnh nhân có từ 3-4 vấn đề của bệnh dày móng bẩm sinh khiến bệnh nhân cần chăm sóc trong 1 tuần, sau can thiệp còn 2/8 bệnh nhân có 3-4 vấn đề/tuần, còn lại là 1-2 vấn đề/tuần.

Bảng 3.31: So sánh sự thay đổi điểm trung bình chất lượng cuộc sống của bệnh nhân dày móng bẩm sinh

Điểm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân dày móng bẩm sinh/tuần	Trước điều trị	Sau điều trị	p*
	Trung vị (25 TH - 75 TH)	Trung vị (25 TH - 75 TH)	
Số lần đau bàn chân	3,0 (3,0-3,0)	3,0 (3,0-3,0)	>0,05
Số lần móng tay ảnh hưởng đến cuộc sống hàng ngày/tuần	2,5 (1,25-3,0)	2,0 (1,0-2,0)	<0,05
Số lần bệnh PC cản trở công việc nhà, mua sắm	1,0 (1,0-1,75)	1,0 (0,25-1,0)	>0,05
Số lần đau bàn chân ảnh	1,5	1,0	>0,05

hưởng đến hoạt động xã hội và giải trí trong tuần	(1,0-2,0)	(0,25-1,75)	
Số lần đau bàn chân ảnh hưởng đến hoạt động chơi thể thao trong tuần	2,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-1,0)	<0,05
Số lần bệnh dày móng bấm sinh ảnh hưởng đến làm việc hoặc học tập	1,0 (0,0-1,75)	1,0 (0,0-1,0)	>0,05
Số lần tổn thương da ảnh hưởng đến quan hệ với bạn bè, người quen	2,0 (1,25-2,75)	1,0 (0,25-1,0)	<0,05
Số vấn đề của bệnh dày móng bấm sinh khiến bệnh nhân cần chăm sóc bản thân	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-1,75)	>0,05
Tổng điểm chất lượng cuộc sống (bộ 11 câu hỏi)	16,5 (13,0-18,75)	12,0 (9,25-13,0)	<0,05

* *Wilcoxon Signed Ranks Test*

Nhận xét: chất lượng cuộc sống chung của bệnh nhân có cải thiện sau khi được can thiệp, chăm sóc hỗ trợ; cụ thể là móng tay đã ít gây cản trở công việc hàng ngày, thay đổi số lần đau ảnh hưởng đến hoạt động chơi thể thao và giảm sự ảnh hưởng của da đến quan hệ của bệnh nhân với người xung quanh.

Chương 4: BÀN LUẬN

Trong thời gian nghiên cứu từ 1/8/2019- 30/8/2021 tại 2 bệnh viện Da liễu Trung Ương và bệnh viện Quốc tế Green, chúng tôi chọn được 374 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn cho vào đối tượng nghiên cứu, từ đó xác định được 8 bệnh nhân dày móng bẩm sinh.

4.1. 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.

4.1.1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy số bệnh nhân trong đối tượng nghiên cứu giữa các nhóm từ 0- ≤ 5 tuổi, 5- ≤ 10 tuổi và 10- ≤ 15 tuổi tương đối đồng đều với nhau, lần lượt là 27,5 %; 38,2 %; 34,3 % (Bảng 3.1). Điều này thể hiện rằng ở bất kì độ tuổi nào, trẻ cũng có thể gặp các vấn đề về da liễu nói chung và bệnh lý về móng nói riêng. Tỷ lệ trẻ em có tổn thương móng nói chung khoảng ở 3- 11% trẻ em và có khoảng 75% các hội chứng bẩm sinh, di truyền có tổn thương móng kèm theo [45]. Ví dụ bệnh lệch ngón chân cái bẩm sinh gặp ở lứa tuổi sơ sinh chiếm khoảng 1-2% số trẻ sơ sinh [61]. Hội chứng móng tay-xương bánh chè cũng gặp ở trẻ sơ sinh với tỷ lệ 12,5% [60]. Viêm ngón xa bọng nước là một tổn thương hay gặp ở trẻ em từ 2 đến 16 tuổi [62]. Nấm móng là bệnh lý không thường gặp ở trẻ em, tuy nhiên sự lưu hành ngày càng tăng trên toàn cầu [63]. Loạn dưỡng móng có thể gặp ở mọi lứa tuổi [64].

Có nhiều nguyên nhân khác nhau ảnh hưởng đến sự bình thường của móng như tình trạng viêm, nấm, khối u, chấn thương, bẩm sinh và di truyền [64]. Ở trẻ em, hầu hết các bất thường về móng bị xem nhẹ hoặc bỏ qua trong khi những rối loạn móng này có thể là biểu hiện ban đầu của hội chứng, rối loạn toàn thân. Do đó, khi trẻ có biểu hiện lâm sàng bất thường về móng hay da, gia đình cần đưa trẻ đến cơ sở y tế để khám và điều trị kịp thời.

4.1.2. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo giới

Trong số 374 bệnh nhân thuộc đối tượng nghiên cứu thì tỷ lệ bệnh nhân nữ chiếm 52,9%, bệnh nhân nam là 47,1% (Hình 3.1). Như vậy, không có sự khác nhau giữa nam và nữ mắc các bệnh lý liên quan đến da, móng. Ví dụ bệnh dày móng bẩm sinh là bệnh di truyền trội trên NST thường thì tỷ lệ mắc bệnh của nam và nữ là như nhau. Trong bệnh lệch ngón chân cái bẩm sinh số trẻ gái bị ảnh hưởng nhiều hơn trẻ trai [65]. Đa phần các bệnh lý có sự khác biệt nam nữ là các bệnh di truyền liên kết với giới tính.

4.1.3. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo địa dư

Các bệnh nhân trong nghiên cứu đến từ rất nhiều tỉnh thành khác nhau trong cả nước chiếm tỷ lệ 52,1%, bệnh nhân đến từ khu vực Hà Nội chiếm 44,1%, còn lại là bệnh nhân sinh sống tại Hải Phòng chiếm 3,8% (Hình 3.2). Bệnh viện Da liễu Trung Ương là cơ sở tuyến đầu trong chẩn đoán cũng như điều trị các bệnh da liễu ở trẻ em và người lớn nên số lượng bệnh nhân đến khám rất đông và các bệnh nhân đến từ nhiều vùng miền của cả nước. Điều này cũng khẳng định được uy tín và chất lượng của bệnh viện. Bệnh viện Quốc tế Green với ưu thế là chuyên khoa sản và nhi, cũng là cơ sở y tế đáng tin cậy của người dân Hải Phòng, đặc biệt với đối tượng trẻ em. Các mặt bệnh của trẻ em tại bệnh viện Quốc tế Green khá phong phú và đây là nơi chúng tôi phát hiện được ca bệnh dày móng bẩm sinh đầu tiên tại Việt Nam.

4.1.4. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Về đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu, có 51,1% bệnh nhân có biểu hiện tổn thương da và niêm mạc, tiếp theo là triệu chứng ngứa móng, đau móng và một số biểu hiện khác 9,4% (Bảng 3.2).

Triệu chứng đau móng và ngứa móng hay gặp ở bệnh nhân nấm móng. Triệu chứng đau móng và ngứa móng đôi khi không rõ ràng ở nhóm trẻ nhỏ,

tuy nhiên chúng tôi cũng khai thác kỹ các biểu hiện lâm sàng và khám kỹ càng để nhận định hai dấu hiệu này.

Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Võ Đông Xuân trong nhóm nấm móng, triệu chứng đau móng chiếm 8,9%, ngứa móng chiếm 28,9% [66]. Theo tác giả Nguyễn Minh Hường triệu chứng đau, ngứa móng chỉ gặp ở 21,1 % và 22,8 % số bệnh nhân, chủ yếu ở bệnh nhân nấm móng do *Candida* [67]. Như vậy, kết quả của chúng tôi khá tương đồng với hai tác giả trên.

Dày dẹt bàn tay, bàn chân là triệu chứng dễ nhận biết, tuy nhiên có thể gặp trong các bệnh khác nhau như dày sừng bàn tay, bàn chân mắc phải...

Các bệnh về móng ở trẻ em chiếm một tỷ lệ thấp trong các ca khám bệnh nhi và hầu hết các bệnh về móng không được bác sĩ nhi khoa khám lâm sàng kỹ [60], [60]. Tuy nhiên đây là vấn đề khiến các gia đình khá lo lắng. Vì vậy việc các bác sĩ hỏi kỹ tiền sử, bệnh sử, hiểu cấu trúc giải phẫu của móng và thăm khám cẩn thận giúp phân biệt các tình trạng bệnh khác nhau và quyết định xử trí chính xác các bệnh về móng là vô cùng cần thiết.

4.1.5. Đặc điểm một số chỉ số cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Theo kết quả tại hình 3.3 thì số bệnh nhân có tăng bạch cầu chiếm 11,8%, tăng CRP chiếm 3,2%. Các bệnh nhân có tăng bạch cầu và tăng CRP hầu hết là các bệnh nhân được chẩn đoán vẩy nến mủ toàn thân. Điều này thể hiện sự phù hợp giữa lâm sàng và cận lâm sàng. Bệnh nhân thiếu máu rất ít, chiếm tỷ lệ 2,4%. Các bệnh nhân thiếu máu nằm rải rác ở các nhóm tuổi khác nhau, thiếu máu ở mức độ nhẹ, nên các bệnh nhân chưa được làm các xét nghiệm sâu hơn để tìm được nguyên nhân của thiếu máu. Tuy nhiên, các bệnh nhân được tư vấn về chế độ dinh dưỡng phù hợp với lứa tuổi và hẹn khám lại.

4.1.6. Đặc điểm soi nấm móng của đối tượng nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân đều được làm xét nghiệm soi móng tìm nấm, một số ít được cấy móng để tìm nấm. Kết quả bảng 3.3 cho thấy có 66,6% bệnh

nhân khi soi móng không tìm thấy nấm, 33,4% bệnh nhân khi soi móng có nấm. Trong tổng số đối tượng nghiên cứu thì có 26,2% bệnh nhân soi móng có nấm *Candida*, 3,2% bệnh nhân có sợi nấm, 2,1% bệnh nhân có sợi nấm và nấm *Candida*, 1,6% có nấm *Malassezia*, thấp nhất là bệnh nhân có sợi nấm và nấm *Malassezia* chiếm tỷ lệ 0,3%. Đa phần các bệnh nhân soi móng có kết quả dương tính đã được bác sĩ chẩn đoán sơ bộ nấm móng trước khi làm xét nghiệm vi sinh. Một số bệnh nhân bị bệnh lý khác như vẩy nến, loạn dưỡng móng...được phát hiện tình trạng nhiễm nấm kèm theo.

Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh nấm móng là kết quả dương tính trên cả kính hiển vi trực tiếp và nuôi cấy mẫu móng [69], [70]. Kết quả trong nhóm nhiễm nấm móng của chúng tôi thì đa phần nhiễm nấm móng do *Candida* với tỷ lệ 78,4% (98/125), sợi nấm chiếm 9,6% (12/125). Tuy nhiên theo nghiên cứu của tác giả Võ Đông Xuân về tỷ lệ nhiễm nấm trong nhóm nấm móng là 51,9 %, chủ yếu là nấm *Candida* và *Malassezia* [66]. Theo tác giả Nguyễn Minh Hương nấm móng do *Candida* chiếm 56,1% hay gặp hơn so với nấm sợi chiếm 43,9% [67]. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với hai tác giả trên. Điều đó có thể do nghiên cứu của chúng tôi gộp nhiều bệnh lý như nấm móng, vẩy nến, loạn dưỡng móng, vẩy cá....trong khi của tác giả chỉ tập trung vào nhóm được chẩn đoán nấm móng.

4.1.7. Đặc điểm huyết học của các nhóm bệnh nhân

Các chỉ số trung bình trong tổng phân tích tế bào máu của đối tượng nghiên cứu trong giới hạn bình thường. Cụ thể số lượng hồng cầu là $4,89 \pm 0,49$ T/l (Bảng 3.4). Bệnh nhân có số lượng hồng cầu thấp nhất là 3,4 T/l, hemoglobin thấp nhất là 100 g/l, hematocrit thấp nhất là 30%. Như vậy, khi so sánh với các chỉ số thiếu máu của WHO hoặc tác giả Garcia-Casal thì mức độ thiếu máu của các bệnh nhân chỉ dừng ở mức độ nhẹ, chưa cần phải truyền máu hay các điều trị cấp cứu khác. Số lượng bạch cầu của đối tượng

nghiên cứu là $8,99 \pm 3,18$ G/l. Bệnh nhân có bạch cầu cao nhất là 24,3 G/l và chỉ số CRP là 97 mg/l, được chẩn đoán lâm sàng là vảy nến thể mủ. Số lượng tiểu cầu trung bình của đối tượng nghiên cứu là $331,16 \pm 98,80$ G/l. Điều này thể hiện các bệnh lý liên quan đến móng, có thể kèm các tổn thương da thường ít gây thay đổi các chỉ số cơ bản trong máu, nếu có thay đổi thì thường ở mức nhẹ hoặc có bội nhiễm kèm theo.

4.1.8. Đặc điểm hóa sinh máu của các nhóm bệnh nhân.

Do một số chỉ số hoá sinh máu của đối tượng nghiên cứu không tuân theo phân phối chuẩn nên chúng tôi đã tính trung vị của các chỉ số này.

Chỉ số CRP là chỉ số gợi ý tình trạng nhiễm khuẩn của bệnh nhân. Các bệnh nhân có tăng CRP tại hình 3.3 đều là các bệnh nhân vảy nến thể mủ, điều này phù hợp giữa lâm sàng và cận lâm sàng. Từ đó, bác sĩ có phác đồ điều trị tốt nhất cho bệnh nhân.

Các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có chỉ số ure và creatinin bình thường. Đa số các bệnh nhân ở tỉnh xa đều đã khám, điều trị tại một vài cơ sở y tế trước đó, thậm chí tự điều trị, tuy nhiên bệnh nhân không khỏi hoặc không đỡ nên đến Bệnh viện Da Liễu Trung Ương khám. Do đó, việc khám đúng các chuyên khoa và cơ sở y tế giúp bệnh nhân không mất nhiều thời gian đi lại, giảm chi phí khám chữa bệnh, đặc biệt các bác sĩ da liễu rất quan tâm đến các tổn thương ban đầu của bệnh để chẩn đoán đúng bệnh.

Men GOT(AST) và GPT(ALT) là hai chỉ số xét nghiệm máu thường được dùng để phát hiện các tổn thương gan. Có ba bệnh nhân có hai chỉ số enzym này cao, trong đó một bệnh nhân có chỉ số là 68,8 U/l và 123,6 U/l, một bệnh nhân có chỉ số GOT là 90,5 U/l và GPT là 188,2 U/l và bệnh nhân còn lại có GOT là 160,5 U/l và GPT là 292,2 U/l thì đều kèm HbsAg (+).

Bên cạnh các chỉ số cơ bản, đa phần các bệnh nhân được làm chỉ số Protein và Albumin. Hàm lượng Protein, Albumin trong cơ thể sẽ phản ánh

một phần tình trạng sức khỏe và những bất thường liên quan đến các bệnh lý gan, thận, khớp và các bệnh nhiễm trùng hay mạn tính. Hai chỉ số này của đối tượng nghiên cứu đều trong giới hạn bình thường.

4.1.9. Tỷ lệ trẻ dày móng

Kết quả nghiên cứu trong cho thấy tỷ lệ trẻ dày móng và/hoặc loạn dưỡng móng so với số trẻ đến khám tại 2 bệnh viện Da liễu Trung Ương và Quốc tế Green là 0,19%, so với số trẻ có bệnh lý về móng là 30,0%. 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.

Dày móng là biểu hiện tằm móng dày hơn mức bình thường. Loạn dưỡng móng là sự thay đổi của hình thái, màu sắc, kích thước của móng. Rối loạn về móng có thể phát sinh ở mọi lứa tuổi. Khoảng một nửa số bệnh về móng có nguồn gốc nhiễm trùng, 15% là do tình trạng viêm hoặc chuyển hóa, và 5% là do bệnh ác tính và rối loạn sắc tố. Do đó chẩn đoán phân biệt các rối loạn về móng cũng gặp nhiều khó khăn [64].

4.1.10 Phân bố bệnh lý của đối tượng nghiên cứu

Có rất nhiều bệnh lý gây tổn thương đến móng tay, trong đó có triệu chứng dày móng. Bảng 3.6 cho thấy nguyên nhân nhiều nhất là do nấm móng 32,62 %, tiếp theo là vẩy nến, thấp nhất là dày móng bẩm sinh với 2,13%.

Nấm móng là một bệnh nhiễm trùng móng do nấm gây ra, biểu hiện bằng sự thay đổi màu móng, dày móng... Tỷ lệ nhiễm móng nói chung trên thế giới khoảng 5,5 % [31]; ở trẻ em là 0,2 đến 2,6% [71], khoảng 90% nấm móng chân và 75% nấm móng tay là do nấm dermatophytes gây ra, đặc biệt là *Trichophyton mentagrophytes* và *Trichophyton rubrum*. Ngoài ra, có nấm *Aspergillus*, các loài *Scopulariopsis*, các loài *Fusarium*, nấm men (chủ yếu là

Candida albicans chiếm 70% [17]. Hiện nay ngoài xét nghiệm soi, cấy móng thì kỹ thuật soi da, PCR là cũng hỗ trợ chẩn đoán bệnh nấm móng [64].

Sự hiếm có của PC gây khó khăn cho việc đánh giá chính xác mức độ phổ biến của nó [4]. Theo một số tài liệu trên thế giới số bệnh nhân dày móng bẩm sinh ước tính từ 7.000 đến 10.000 trường hợp tương đương khoảng 0,9/1 triệu dân [22]. Như vậy, tại Việt Nam vẫn còn bệnh nhân dày móng bẩm sinh chưa được phát hiện và chẩn đoán bệnh. Do đó, chúng tôi hi vọng nghiên cứu này sẽ bước đầu giúp các bác sĩ nhi khoa lâm sàng và bác sĩ da liễu quan tâm hơn đến căn bệnh hiếm gặp này, từ đó có chiến lược lâu dài trong chẩn đoán và quản lý bệnh nhân.

4.1.11. Phân bố bệnh nhân dày móng bẩm sinh theo thời gian xuất hiện triệu chứng dày móng.

Theo kết quả bảng 3.7 thì cả 8 bệnh nhân dày móng bẩm sinh đều có tuổi xuất hiện triệu chứng dày móng < 1 tuổi, trong khi chỉ có 2,2% bệnh nhân mắc bệnh lý khác có biểu hiện dày móng < 1 tuổi. Điều này thể hiện dấu hiệu dày móng trong bệnh lý dày móng bẩm sinh là một triệu chứng xuất hiện sớm. Theo tác giả Smith và cộng sự dấu hiệu này thường được ghi nhận trong vòng vài tháng đến vài năm đầu đời. Trong một số trường hợp hiếm hoi, nó xuất hiện sau này trong cuộc đời. Do đó, đây là một trong ba dấu hiệu quan trọng giúp chẩn đoán bệnh [4].

4.1.12. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo triệu chứng dày sừng gan bàn chân

Tất cả các bệnh nhân dày móng bẩm sinh đến thời điểm hiện tại đều có biểu hiện dày sừng gan bàn chân (Bảng 3.8) từ mức độ nhẹ đến nặng. Có 57,5% bệnh nhân mắc bệnh lý khác có triệu chứng này. Điều này cũng nói lên rằng đây là một triệu chứng phổ biến trong bệnh lý trên. Các tác giả nghiên cứu về biểu hiện lâm sàng của bệnh đều khẳng định vai trò của triệu chứng

này trong chẩn đoán lâm sàng bệnh [4]. PC có biểu hiện móng tay dày lên và dày sừng bàn chân trước tuổi đi học ở hơn 3/4 số trẻ em bị bệnh [5].

4.2. Kiểu gen và kiểu hình của bệnh nhân dày móng bẩm sinh.

4.2.1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân dày móng bẩm sinh

Các bệnh nhân PC trong nghiên cứu có triệu chứng đầu tiên từ rất sớm, đều dưới 2 tháng tuổi (Bảng 3.9). Biểu hiện lâm sàng đầu tiên thường là móng tay bất thường và có màu vàng. Nhờ có IPCRR và kinh nghiệm lâm sàng sau ca bệnh đầu tiên tại Việt Nam, ba bệnh nhân của chúng tôi được chẩn đoán bệnh khá sớm lúc 1 tuổi. Tuy nhiên, PC là bệnh lý hiếm gặp nên việc chẩn đoán bệnh còn có những khó khăn nhất định, bệnh nhân số 7 được chẩn đoán bệnh muộn nhất lúc 7 tuổi. Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy việc chẩn đoán nhầm PC hay xảy ra ở bệnh nhi. Hầu hết trẻ em biểu hiện các đặc điểm chính trong năm đầu đời nhưng việc chẩn đoán đúng bệnh chưa được đưa ra nên dẫn tới việc điều trị chưa chính xác. Lúc mới sinh, có 47,5% bệnh nhân PC bị thay đổi móng chân, 40,6% bệnh nhân có móng tay thay đổi và dày sừng lòng bàn chân ở 6,9% bệnh nhân. Đến 5 tuổi, ba biểu hiện chính này lần lượt được tìm thấy ở 81,2%, 74,2% và 75,3% các bệnh nhân PC đã được xác nhận kiểu gen. Chẩn đoán chính xác được thực hiện trong năm đầu tiên của cuộc đời ở 26,7% bệnh nhân mặc dù biểu hiện của chứng loạn dưỡng móng chân xuất hiện ở hơn 65,3% bệnh nhân [5].

Hiện nay, có 2 bệnh nhân PC trong nghiên cứu đã hơn 10 tuổi. Lúc này trẻ bước vào giai đoạn dậy thì có nhiều thay đổi về tâm sinh lý, do đó các biểu hiện lâm sàng của bệnh sẽ là một trở ngại cho mối quan hệ xã hội của trẻ.

Trong 8 bệnh nhân PC của nghiên cứu có 3 bệnh nhân nữ và 5 bệnh nhân nam tỷ lệ 1/1,67. Các nghiên cứu về bệnh PC có cỡ mẫu lớn nhưng cũng ít đề cập đến tỷ lệ nam, nữ vì đây là bệnh di truyền trội trên NST thường nên tỉ lệ nam nữ là tương đương nhau.

Các bệnh nhân đều là người dân tộc Kinh. Hiện nay, theo thống kê của IPCRR ghi nhận có 53 quốc gia, dân tộc trên thế giới có bệnh nhân được chẩn đoán PC. Trong đó, cao nhất là Mỹ với 484 ca, United Kingdom of Great Britain and Ireland (Vương quốc Liên hiệp Anh và Ireland) là 115 ca, một vài quốc gia đã ghi nhận các trường hợp bệnh đầu tiên như Bulgari, Chile... [2].

Bệnh nhân số 4 và số 7 sinh ra trong cùng một gia đình có bố biểu hiện lâm sàng nhẹ của bệnh PC. Theo Smith, 70% bệnh nhân PC có yếu tố tiền sử gia đình, tức là bố hoặc mẹ bị bệnh và truyền cho con cái, 30% là tự đột biến [4]. Do đó, việc khai thác tiền sử gia đình là việc làm rất quan trọng với bệnh di truyền nói chung và bệnh PC nói riêng.

4.2.2. Phân bố bệnh nhân theo tiền sử xử lý ngoại khoa móng

Theo kết quả bảng 3.10, có 4/8 bệnh nhân đã từng xử lý ngoại khoa móng tay và 2/8 bệnh nhân đã từng xử lý ngoại khoa móng chân. Tổng số móng đã được xử lý của 8 bệnh nhân là 11 móng. Trong quá trình khai thác bệnh sử của bệnh nhân, chúng tôi thấy rằng đa phần các bệnh nhân được xử lý ngoại khoa khi chưa được chẩn đoán xác định bệnh. Điều này là do sau khi điều trị nội khoa không tiến triển, các bác sĩ đã lựa chọn hình thức cắt móng hoặc phẫu thuật móng nhằm theo dõi, đánh giá tổn thương dày móng.

Theo số liệu thống kê của IPCRR 2018 về các bệnh nhân PC, trong số 91 móng chân bị loại bỏ, 35 móng chân không bao giờ mọc trở lại, 28 mọc lại một phần, 18 mọc lại hoàn toàn, và 10 có tình trạng mọc lại không xác định. Trong số 538 bệnh nhân có 25 người có móng tay đã được loại bỏ; 6 người loại bỏ cả móng tay và móng chân. Nhiều loại kỹ thuật hóa học và phẫu thuật đã dùng để ngăn móng mọc lại. Kết quả khác nhau giữa các bệnh nhân được giải thích có thể do tổn thương của các bệnh nhân ở đơn vị móng khác nhau. Tuy nhiên, đa phần các bệnh nhân hài lòng vì họ thấy có giảm đau, giảm chấn thương, giảm việc chăm sóc móng, giảm nguy cơ nhiễm trùng [72].

4.2.3. Phân bố bệnh nhân theo thời điểm xuất hiện triệu chứng dày sừng bàn chân

Kết quả bảng 3.11 cho thấy có 2/8 trẻ xuất hiện triệu chứng dày sừng bàn chân lúc trước 1 tuổi, chủ yếu bệnh nhân có biểu hiện này giai đoạn nhỏ hơn 4 tuổi (6/8 bệnh nhân) và không có bệnh nhân bị dày sừng bàn chân lúc trên 4 tuổi. Như vậy, triệu chứng này xuất hiện đồng thời vào thời điểm trẻ bắt đầu tập đi hoặc đã đi nhanh.

Mặc dù triệu chứng này xuất hiện lúc mới sinh ở dưới 10% bệnh nhân PC, theo kết quả nghiên cứu của Shah S và cộng sự có 24,8% bệnh nhân PC nói chung ghi nhận dày sừng bàn chân ở trẻ 1 tuổi, 75,3% khi 5 tuổi và 89,1% trong thập kỷ đầu tiên của cuộc đời [5]. Trong số 27 bệnh nhân được chẩn đoán PC trước 1 tuổi có 12 bệnh nhân chiếm 44,4% bị dày sừng gan bàn chân tại thời điểm chẩn đoán. Ở những bệnh nhân bị PC-K6a, PC-K16 và PC-K17, sự khởi phát của triệu chứng dày sừng thực vật thường xảy ra trước 5 tuổi, trong khi ở những bệnh nhân PC-K6b và PC-K6c, khởi phát thường sau 5 tuổi [5]. Như vậy, với các typ khác nhau thì biểu hiện dày sừng bàn chân cũng khác nhau.

4.2.4. Một số vấn đề liên quan đến triệu chứng dày sừng bàn chân.

Hiện tại, các bệnh nhân của chúng tôi đều có khả năng đi bộ, mặc dù việc đi bộ có thể gây đau đớn cho trẻ. Đặc biệt những trẻ trên 10 tuổi trong nghiên cứu đều có những cơn đau bàn chân hàng ngày vì tần suất di chuyển của trẻ nhiều hơn, một số trẻ thì thoảng có thể đi xe đạp. Tất cả các bệnh nhân chưa cần sử dụng nạng hay xe lăn để hỗ trợ di chuyển. Việc sử dụng giày tất đặc biệt có thể giúp trẻ đỡ đau chân hơn, tuy nhiên chỉ có 2 bệnh nhân trong nghiên cứu đang thực hiện việc này. Việc đi lại của trẻ còn bị tác động bởi các yếu tố khác như môi trường, tần suất đi lại hay trọng lượng của cơ thể.

4.2.5. Kiểu gen của bệnh nhân dày móng bẩm sinh

Sau khi đăng kí tham gia vào Dự án Pachyonychia Congenita (www.pachyonychia.org) (<http://registry.pachyonychia.org/s3/> IPCRR), các bệnh nhân nghi ngờ PC sẽ được xét nghiệm di truyền để xác nhận chẩn đoán lâm sàng. Một số dịch vụ trong đó xét nghiệm di truyền (từ nước bọt hoặc máu) sẽ được phân tích miễn phí cho bệnh nhân. Các bệnh nhân của chúng tôi đều tham gia vào dự án và được làm xét nghiệm gen miễn phí.

Theo kết quả tại bảng 3.13 cho thấy 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).

Hiện nay, theo thống kê của IPCRR năm 2021, có 116 bệnh nhân PC trong 76 gia đình là do đột biến N172 del, 18 bệnh nhân PC trong 13 gia đình do đột biến N171K, 3 bệnh nhân PC trong 2 gia đình do đột biến R466P và 2 bệnh nhân PC trong 2 gia đình do đột biến S97del [2].

Giai đoạn trước, bằng cách khám lâm sàng có thể định hướng loại PC của bệnh nhân. Sau đó, phân tích phân tử được thực hiện để xác định khiếm khuyết gen chính xác. Điều này liên quan đến trình tự DNA của hai gen keratin thích hợp là K6a và K16 cho PC-1 và K6b và K17 cho PC-2. Phân tích thường được thực hiện trên DNA bộ gen được chiết xuất từ các mẫu máu. Trong các gia đình lớn có nhiều thành viên bị ảnh hưởng, có thể tiết kiệm hơn khi thực hiện phân tích tính liên kết di truyền về mặt lâm sàng trước khi giải trình tự DNA. Sử dụng các dấu hiệu di truyền đa hình trong hai cụm keratin

trên nhiễm sắc thể 12q (loại II) và 17q (loại I), thường có thể loại trừ một locus và do đó giảm một nửa số lượng trình tự DNA. Khi trong gia đình có ít người bị PC và không thể thu được mối liên kết có ý nghĩa thống kê, vẫn có thể loại trừ một locus keratin. Phân tích mối liên kết cũng có thể hữu ích trong các gia đình có nhiều thành viên bị ảnh hưởng nhưng sự khác biệt về mặt lâm sàng giữa PC-1 và PC-2 là không nhiều. Khi sàng lọc đột biến thường tập trung đầu tiên vào hai “điểm nóng” đột biến, các vùng ranh giới xoắn ốc được bảo tồn cao ở hai đầu của miền hình que và sau đó nếu không tìm thấy đột biến, quá trình phân tích có thể được mở rộng sang các vùng khác [73].

Smith và cộng sự đã có bài báo về sơ đồ di truyền của PC vào năm 2005 [73]. Các nghiên cứu đột biến PC ban đầu được thực hiện trên mRNA có nguồn gốc từ sinh thiết da để khắc phục vấn đề pseudogenes (gen giả). Các chiến lược phát hiện đột biến dựa trên khuếch đại PCR DNA bộ gen đã được phát triển cho cả bốn gen keratin liên quan đến PC và các đoạn môi đã được thiết kế để khuếch đại đặc biệt K6a, K6b, K16 và K17 có chiều dài đầy đủ. Năm 1994, cơ sở phân tử của pachyonychia congenita (PC) được làm sáng tỏ với bốn gen keratin có liên quan đến các phân nhóm chính của PC là đột biến PC-K6a hoặc PC-K16 gây ra PC-1; và đột biến ở K6b hoặc K17 gây ra PC-2. Tại thời điểm đó có 20 đột biến gen keratin có liên quan đến các rối loạn ở người đã được xác định. Trong bài báo đó tác giả và cộng sự đã viết về cơ sở di truyền của PC và báo cáo 30 đột biến PC mới. Trong số đó, 25 đột biến được tìm thấy trong typ PC-1 và 5 đột biến được xác định trong typ PC-2. Tất cả các đột biến được xác định là thay thế axit amin dị hợp tử hoặc đột biến xóa nhỏ trong khung ngoại trừ một đột biến bất thường trong một trường hợp lẻ tẻ của PC-1(đó là đột biến mới N171S do đó codon N171 của K6a đang nổi lên như một điểm nóng đột biến trong PC-1).

Trong một nghiên cứu lớn về đột biến PC năm 2011, họ báo cáo 90 trường hợp PC trong đó 21 đột biến chưa được phát hiện trước đây và 22 đột biến đã được báo cáo trước đó, từ đó góp phần xác định các codon điểm nóng đột biến có thể hữu ích trong việc phát triển các liệu pháp cho alen trong tương lai [23]. Phần lớn các ĐB họ xác định là ĐB dị hợp tử xảy ra ở một trong các vùng modun ranh giới xoắn, một số ĐB chèn hoặc xóa khung nhỏ và ĐB codon kết thúc sớm (đặc biệt ĐB K6a p.N172del phổ biến trong gen *KRT6A*). Có một số codon 'điểm nóng' đột biến cho từng gen keratin liên quan đến PC cũng như các đột biến dường như đặc trưng cho từng gia đình. Codon bị đột biến phổ biến nhất là K6a p.Asn171, dưới dạng đột biến vô nghĩa (ví dụ: p.Asn171Lys và p.Asn171Ser) hoặc dưới dạng đột biến xóa (p.Asn172del). Khoảng một nửa số gia đình có đột biến *KRT6A* được xác định có đột biến ở vị trí này. Đột biến PC phổ biến nhất là đột biến p.Asn172del [2].

Trong số các ĐB mới được phát hiện, họ xác định một ĐB bất thường là chèn 1 bp vào exon 9 của *KRT6A*, exon cuối cùng của gen này (K6a c.1511_1512insG). Việc chèn này dẫn đến một dịch khung và một codon dừng sớm, có hai axit amin ngược dòng của codon dừng tự nhiên, theo đó 60 axit amin cuối cùng của miền K6a V2 được trao đổi với một peptit ngoại lai gồm 58 axit amin. Phân tích Protein–protein BLAST cho thấy trình tự peptide đột biến này không có sự tương đồng đáng kể với bất kỳ protein nào của con người. Khi phân tích tính kỵ nước của miền K6a V2 thì thấy bình thường miền này có các chuỗi kỵ nước và ưa nước xen kẽ, theo sau là một đầu C ngắn ưa nước, khi miền V2 đột biến gần thì gần như hoàn toàn ưa nước [23].

Wilson cùng cộng sự cũng đã phát hiện ra bốn đột biến vị trí mới nổi chưa được báo cáo trước đó tại ranh giới intron 1/exon 2 của *KRT6A*. Một hậu quả có thể dự đoán được của loại đột biến này là bỏ qua exon 2; tuy nhiên, vì

đây là một exon nằm ngoài khung nên việc xóa nó sẽ dẫn đến một codon kết thúc sớm và chuyển khung. Điều này không có khả năng tạo ra protein đột biến trội âm tính, dẫn đến mất biểu hiện của alen này [23].

Ngoài ra, hai đột biến vô nghĩa dị hợp tử cũng được xác định trong các trường hợp PC. Một trong số này được xác định trong miền 2B của K6a, p.Gln435X, dự đoán là dẫn đến biểu hiện của protein K6a không đầy đủ vì thiếu phần cuối của miền que và miền đuôi. Đột biến vô nghĩa khác được tìm thấy trong miền đầu của K16, p.Lys15X. Các đột biến codon kết thúc sớm tương tự ngay phía sau của codon ATG đã được báo cáo trong các rối loạn keratin chiếm ưu thế khác như K5 trong bệnh Dowling–Degos và ở K14 trong hội chứng Naegeli. Các ĐB này di truyền trội. Hạn chế của nghiên cứu là không thể lấy mô để phân tích mRNA hoặc protein [23].

Năm 2014, nhóm nghiên cứu của N.J. Wilson,¹ E.A. O’Toole có thêm báo cáo phân tích phân tử của 84 gia đình đã đăng ký IPCRR trong vài năm với chẩn đoán lâm sàng PC [17]. DNA bộ gen được chiết xuất từ nước bọt được thu thập trong bộ thu thập mẫu DNA Oragene (DNA Genotek, Kanata, ON, Canada) và được chiết xuất theo phương thức của nhà sản xuất hoặc từ bạch cầu máu ngoại vi bằng quy trình chuẩn. Các vùng mã hóa của *KRT6A*, *KRT6B*, *KRT6C*, *KRT16* và *KRT17* được khuếch đại bằng cách sử dụng các đoạn mồi dành riêng cho các gen chức năng tương ứng và để tránh sự khuếch đại của các gen giả *K16/K17*. Kết quả là 46 đột biến keratin khác nhau đã được tìm thấy, 14 trong số đó là đột biến dị hợp tử chưa được báo cáo trước đây, nâng tổng số đột biến keratin khác nhau liên quan đến PC lên 105. Phần lớn ĐB là các đột biến sai nghĩa, phần còn lại là các đột biến xóa nhỏ trong khung hình, dịch chuyển khung hình, vô nghĩa hoặc vị trí nối trong *KRT6A*, *KRT6B*, *KRT6C*, *KRT16* hoặc *KRT17*. Đột biến được báo cáo phổ biến nhất ở PC là K6a p.Asn172del, được tìm thấy ở 10 gia đình trong 84 gia đình và

nhìn chung chiếm khoảng 30% số gia đình có đột biến ở K6a và khoảng 13% trong số tất cả các gia đình có đột biến PC. Một đột biến sai nghĩa mới trong nghiên cứu là K6a p.Phe174Ile, K6a p.Glu461Ter, ND (c.1460–1G>C) và đột biến K6a p.Glu473GlyfsTer91 (gia đình số 30), một đột biến chuyển khung hình không được báo cáo ở cuối miền 2B của K6a, là do sự sao chép của một nucleotide 'G' duy nhất, c.1417dupG. Điều này dẫn đến một quá trình chuyển đổi khung hình bắt đầu với codon 473, được thay đổi từ axit glutamic thành gốc glycine và tạo ra một codon dừng sớm ở vị trí 91 của khung đọc mới; điều này được dự đoán là gây mất chức năng bình thường của protein thông qua việc cắt bớt protein. Cụ thể, 92 axit amin chính xác cuối cùng được thay thế bằng 90 axit amin không chính xác, rất khác nhau về trình tự dẫn đến một protein ngoại lai. Ngoài ra, có một số ĐB mới được phát hiện như K6b tr.Leu469Arg (c.1406T>G), K16 p.Arg127Gly (c.379C>G) và K17 p.Met88Arg, K17 p.Asn90_Asp93delinsIle. Nghiên cứu cũng chỉ cho thấy hơn một phần ba trường hợp được phân tích trong nghiên cứu này có đột biến ở K6a, điều này có thể được phản ánh một phần bởi thực tế là những người có đột biến K6a có xu hướng biểu hiện các tính năng nghiêm trọng nhất của PC và do đó có nhiều khả năng tìm kiếm/yêu cầu hỗ trợ hơn, tìm trang web Dự án PC (www.pachyonychia.org) và tham gia IPCRR.

Bên cạnh các nghiên cứu lớn về bệnh PC, có các bài viết báo cáo các ca bệnh đầu tiên của PC được chẩn đoán trong nước như tại Cộng hòa Séc hay Romania.

Năm 2014, Cộng hòa Séc phát hiện ca bệnh PC đầu tiên là bệnh nhân nam 40 tuổi, PC-K6a, p.Arg164Pro. Lúc đầu anh được chẩn đoán mắc bệnh nấm móng và được điều trị bằng thuốc kháng nấm toàn thân. Sau đó, cũng nhờ sự trợ giúp của IPCRR thì bệnh nhân được chẩn đoán chính xác bệnh [74].

Tại Romania năm 2017, Anca Chiriac và cộng sự báo cáo ca đột biến di hợp tử p.Arg466Pro (c.1397G>C) của gen *KRT6A* gây PC, đây là trường hợp đầu tiên PC được phát hiện trong nước họ. Đó là một bệnh nhân nam 10 tuổi ở vùng nông thôn của Romania đến khám vì chứng loạn dưỡng móng phì đại rõ rệt ở bàn chân và bàn tay, tăng sừng hóa ở phần xa, độ cong của móng nhiều hơn ở các ngón tay, có hình nêm và đổi màu hơi vàng. Độ dày của tất cả 20 móng tay xảy ra từ một đến bốn tuổi. Bệnh nhân bị dày sừng vùng lòng bàn chân rất đau, ảnh hưởng đến việc đi lại và hạn chế khả năng vận động, do đó ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống của anh ấy. Các vết chai và mụn nước ở lòng bàn chân phát triển trên mu bàn chân, gót chân và giữa các ngón chân của trẻ khoảng từ một đến bốn tuổi. Ở cùng độ tuổi, chứng dày sừng lòng bàn tay phát triển trên lòng bàn tay và các ngón tay của anh ấy. Bạch sản miệng bao phủ toàn lưỡi, ảnh hưởng đến việc ăn và nói, giai đoạn đầu bị chẩn đoán nhầm với nấm miệng. Ngoài ra, giọng nói của bệnh nhân cũng thay đổi và bị nhầm với viêm thanh quản mạn tính. Dày sừng nang lông xuất hiện ở các chi trên, đặc biệt là ở khuỷu tay và đầu gối. Bệnh nhân được dùng thuốc bôi tiêu sừng và chất làm mềm da nhưng chỉ có hiệu quả ít [75].

Như vậy, đột biến PC do ĐB một trong 5 loại gen *KRT6A*, *KRT6B*, *KRT6C*, *KRT16* và *KRT17*, y học ngày càng tìm ra nhiều hơn các ĐB cụ thể trong từng gen trên và từ đó mở ra con đường giúp ích cho điều trị bệnh.

4.2.6. Kiểu hình của bệnh nhân dày móng bẩm sinh

4.2.6.1. Kiểu hình dày móng tay, móng chân của bệnh nhân dày móng bẩm sinh

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 (Hình 3.4). 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]. Dày móng trong bệnh dày móng bẩm sinh có hai dạng là móng tay dài ra hết cỡ và cong vuốt nhọn lên như móng chim do gia tăng chất sừng hoặc móng có nền móng ngừng phát triển sớm, gia tăng chất sừng ở đầu móng. Đặc điểm chung của PC là chứng loạn dưỡng móng, tuy nhiên biểu hiện lâm sàng của móng tay có thể thay đổi, ngay cả trong các gia đình, và không phải lúc nào cũng dày lên hình chữ V cổ điển [76]. Do sự tích tụ của keratin dưới lớp móng, móng phát triển bất thường ở độ tuổi rất sớm. Cuối cùng dị tật này có thể dẫn đến mất móng.

Triệu chứng dày móng tay trong nhóm PC-K6a, PC-K6b có thể gặp lần lượt là 98%, 97% bệnh nhân, triệu chứng dày móng chân có thể gặp trong PC-K6a, K6b lần lượt là 97%, 43% bệnh nhân [2]. Theo tác giả Sonal Shah biểu hiện dày móng được ghi nhận ở 98,2% bệnh nhân vào thời điểm báo cáo; ngoại lệ duy nhất là không có loạn dưỡng móng chân ở 2 trong số 8 bệnh nhân PC-K6c (25,0%) [5]. Đến 5 tuổi, tất cả 46 trẻ bị PC-K6a (nhóm bệnh nhân phổ biến nhất trong nghiên cứu đó) đều có những thay đổi về móng chân. Ngược lại, những thay đổi ở móng chân không xuất hiện ở trẻ em bị PC-K6b cho đến ít nhất 1 tuổi và ngày càng tăng dần sau đó [5]. Bệnh nhân PC-K6a có nhiều khả năng bị ảnh hưởng cả 10 móng chân lúc khởi phát hơn là bệnh nhân PC-K16 hoặc PC-K6b ($P < 0.001$) [41].

Các thay đổi ở móng tay xảy ra tổng thể ở 76,1% bệnh nhân và cũng như các thay đổi ở móng chân, nghiêm trọng nhất ở PC-K6a. Nhìn chung, 40,6% bệnh nhân có thay đổi móng tay khi sinh. Sự liên quan đến móng tay xảy ra ở hầu hết trẻ sơ sinh với PC-K6a và PC-K17 nhưng hiếm khi xảy ra ở trẻ sơ sinh với PC-K16 và không bao giờ ở trẻ sơ sinh với PC-K6b ($P < 0,001$) [41]. Thay đổi móng chân ban đầu phổ biến nhất là dày lên (77,2% tổng số bệnh nhân), và 65,3% cũng cho thấy móng chân đổi màu khi khởi

phát. Sự dày lên của móng chân tiến triển trong suốt thập kỷ đầu tiên của cuộc đời ở hầu hết các bệnh nhân [5]. Các bn PC-K6c gần như không thay đổi móng tay. Đến 5 tuổi, tất cả trẻ bị PC-K6a và 13 trẻ bị PC-K17 đều có biểu hiện loạn dưỡng móng tay, ngoài chứng loạn dưỡng móng chân. Tất cả bệnh nhân bị loạn dưỡng móng, bất kể typ PC nào đều có biến đổi ở móng chân. Họ không thấy mối tương quan nào giữa sự xuất hiện của dày móng và type của PC [5].

Nhìn chung, tỷ lệ bệnh nhân có móng tay, móng chân dày lên là khá cao, trong đó tỷ lệ móng chân (96,2%) dày cao hơn móng tay(75,6%). Trong số các đột biến PC, bệnh nhân typ K6a có dày cả móng tay và móng chân trung bình là cao nhất, và thường có móng tay dày lên ngay trong năm đầu đời. Đột biến ở K6c có số lượng móng tay và móng chân dày lên trung bình thấp nhất. Đối với DB ở K6a và K17, đa số bệnh nhân bị dày móng tay hoặc móng chân trong vòng một năm sau đó. PC do đột biến ở K16 hoặc K6b thì phần lớn khởi phát dày móng trong độ tuổi từ 1 đến 9 tuổi [15].

Bên cạnh triệu chứng dày móng tay, móng chân, sự thay đổi màu móng cũng được nhắc đến trong các báo cáo. Theo Wu và cộng sự, sự đổi màu của móng đã được báo cáo ở 71/102 (69%) bệnh nhân PC. Có 44% bệnh nhân biến đổi màu vàng ở móng chân. Sự đổi màu móng tay phổ biến nhất là màu nâu/rám nắng (40%). Các màu còn lại bao gồm xanh lục, xám, sẫm hoặc đen rất hiếm, còn lại là các trường hợp móng tay bình thường hoặc không bị ảnh hưởng. Tính tổng thể về sự biến đổi màu sắc ở móng thì nhiều nhất là màu vàng, sau đó đến màu nâu và các màu còn lại [15].

4.2.6.2. Kiểu hình thường gặp khác của bệnh nhân dày móng bẩm sinh

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 (Bảng 3.15). Tại thời điểm cuối

của giai đoạn lấy số liệu, các bệnh nhân của chúng tôi có đầy đủ các biểu hiện lâm sàng chính của bệnh là dày móng, dày sừng gan bàn chân và đau lòng bàn chân. Có 1 bệnh nhân có biểu hiện răng thời kì sơ sinh, chiếm tỉ lệ 12,5%.

Dày sừng bàn chân là một dấu hiệu quan trọng của bệnh dày móng bẩm sinh. Dày sừng ở lòng bàn chân thường rõ hơn lòng bàn tay. Dày sừng khu trú, không lan tỏa, cứng, chủ yếu ở các điểm áp lực của bàn chân hoặc ở các khu vực sử dụng lâu dài trên bàn tay. Theo số liệu của tác giả Smith dày sừng bàn chân theo nhóm PC-K6a, PC-K6b, PC-K6c, PC-K16 và PC-K17 lần lượt là 84%, 94%, 86%, 97% và 66%, tỷ lệ dày sừng gan bàn chân nói chung là 86% [4]. Điều này cho thấy, tần suất trẻ có triệu chứng này rất cao và nhóm tuổi xuất hiện triệu chứng trên là 1-4 tuổi. Dày sừng bàn tay thường được báo cáo ở PC-K16 nhiều hơn so với bất kỳ loại phụ nào khác (67,7%; $p < 0,05$) và thường phức tạp bởi các vết ăn mòn đau, mụn nước hoặc nứt lòng bàn tay, thường là trước 5 tuổi [5]. Kiểu hình chồng chéo của các dày sừng bàn chân, không phụ thuộc vào kiểu gen, có thể khiến việc chẩn đoán nguyên nhân trên lâm sàng trở thành một việc khó khăn [26].

Đau lòng bàn chân sẽ xuất hiện sau khi có triệu chứng dày sừng bàn chân. Trong thập kỷ đầu tiên của cuộc đời, 70/73 bệnh nhân bị dày sừng bàn chân (95,9%), làm tổn thương chức năng của họ; đau xuất hiện ở trẻ em bị PC-K6b muộn hơn so với các loại PC khác ($p < 0,05$). Hầu hết bệnh nhân bị dày sừng bàn chân cũng bị nhiễm trùng da tại chỗ 47/99 (47,5%). Trong số những người phát triển dày sừng lòng bàn tay, 24/47 (51,1%) thấy thay đổi sau 5 tuổi, và 32/47 (68,1%) thay đổi nhiều sau 10 năm [5].

Bạch sản miệng xảy ra ở 70,3% bệnh nhân PC và có liên quan chặt chẽ với PC-K6a hơn bất kỳ loại PC nào khác ($p < 0,001$). Trong số những người bị ảnh hưởng, độ tuổi trung bình khi khởi phát là 3 tuần đầu sau sinh, và 26/71 (36,6%) trải qua lần xuất hiện đầu tiên trong năm đầu tiên của cuộc đời.

Bạch sản miệng thường bị nhầm với tưa miệng nhưng không đáp ứng với điều trị kháng nấm. Bạch sản miệng thường được ghi nhận nhiều nhất trên lưỡi (68/71 (95,8%)) [5]. Bạch sản miệng cũng là một triệu chứng thường gặp ở các bệnh nhân PC với tỷ lệ là 52%, lần lượt theo các nhóm PC-K6a, PC-K6b, PC-K6c, PC-K16 và PC-K17 là 86%, 24%, 26%, 33% và 25% [2].

Tăng sừng nang lông có thể xuất hiện ở khuỷu tay, đầu gối hoặc các vị trí ma sát khác, đặc biệt là ở trẻ em và giảm dần theo thời gian [75]. Tăng sừng hóa dạng nang được mô tả ở hơn một nửa số bệnh nhân PC, mặc dù chỉ ở 26/101 (25,7%) ở độ tuổi mẫu giáo. Một số bệnh nhân có nhiều loại u nang khác nhau như u tuyến bã nhờn, u nang lông... và u nang có thể tăng lên ở tuổi dậy thì. Những bệnh nhân có biểu hiện u nang cũng gợi ý nhiều đến nhóm PC-K17. Ở những bệnh nhân bị PC-K6a, 37,8% phát triển nang từ 1 đến 5 tuổi và 23/37 (62,1%) có biểu hiện tăng sừng nang ở thập kỷ thứ hai của cuộc đời. Chỉ có 1 bệnh nhân PC-K16 phát triển tăng sừng nang trong thời thơ ấu [4], [5].

Răng sơ sinh hầu như xác định được chẩn đoán PC-K17 (86,0% với $p < 0,001$) nhưng được ghi nhận ở 2 trong số 46 trẻ (4,3%) trẻ bị PC-K6a. Răng được mô tả là mềm hoặc vỡ vụn và nhanh chóng bị rụng hoặc được mô tả là bình thường về bề ngoài và tồn tại cho đến khi răng rụng [5]. Răng nanh, xảy ra ở 13,9% bệnh nhân bị PC nói chung và 86% bệnh nhân bị PC-K17, cũng được mô tả tương tự trong bệnh bullosa simplex- đột biến ở keratins 5 hoặc 14. Vai trò của bất thường keratin trong sự hình thành răng chưa được hiểu rõ.

Nhóm tác giả Duverger O và cộng sự đã chứng minh thêm rằng các keratins được tạo ra bởi các nguyên bào tạo men và được tích hợp vào men răng trưởng thành của con người. Sử dụng dữ liệu kiểm tra di truyền và trong miệng từ 573 người lớn và 449 trẻ em, họ đã xác định được một số sai lệch trong *KRT6A*, *KRT6B* và *KRT6C* dẫn đến nguy cơ sâu răng cao hơn. Phân tích

cấu trúc của răng từ một bệnh nhân PC mang sự thay thế p. Asn171Lys trong keratin-6a (K6a) cho thấy sự phá vỡ vỏ bọc men dẫn đến thay đổi hình dạng cung răng và sự phân bố men răng. Kết quả này xác định một tập hợp keratins mới tham gia vào quá trình hình thành men răng, phân biệt các locus nhạy cảm mới đối với sâu răng và gợi ý thêm các đặc điểm lâm sàng của PC [77].

4.2.6.3. Phân bố kiểu hình bàn chân theo từng thời điểm

Kết quả bảng 3.15 cho thấy bệnh nhân không chỉ dày sừng bàn chân mà còn xuất hiện các biểu hiện khác ở bàn chân như nứt, nhứt, phỏng và chai.

Trước thời điểm nghiên cứu, có 5/8 bệnh nhân đã từng có biểu hiện nứt, nhứt, phỏng bàn chân và cả 8 bệnh nhân đã bị chai bàn chân. Tại thời điểm nghiên cứu, có 3/8 bệnh nhân có biểu hiện nứt, nhứt, phỏng và các bệnh nhân vẫn bị chai bàn chân. Các tổn thương dày, giống như mô sẹo hình thành trên các bề mặt gan bàn tay và chân tạo thành vết chai và các tổn thương trên da có thể trở nên nứt nẻ và đau đớn.

Sự phỏng rộp thường xảy ra trước quá trình tăng sừng và thường có thể nhìn thấy các mụn nước ở ngoại vi của tăng sừng hoặc ở dưới các vết chai. Các trường hợp nặng thường phát triển thành vết nứt kèm theo nhiễm trùng thứ phát và cần phải cắt các vùng tăng sừng thường xuyên để kiểm soát cơn đau. Các triệu chứng trên dẫn đến những cơn đau cho bệnh nhân, ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống của trẻ. Một số bệnh nhân cần sử dụng giày tất đặc biệt, thậm chí không thể tự đi mà phải nhờ đến nạng hoặc xe lăn. Hiện nay, các nhà khoa học cũng đưa ra các biện pháp điều trị nội khoa, ngoại khoa, kết hợp để giảm tình trạng đau bàn chân cho bệnh nhân [6].

4.2.6.4. Phân bố bệnh nhân theo tiền sử nhiễm trùng móng

Tất cả các bệnh nhân bị nhiễm trùng móng tay ít nhất một lần tính đến thời điểm nghiên cứu và 7/8 bệnh nhân cũng từng bị nhiễm trùng móng chân ít nhất một lần (Bảng 3.16). Như vậy, nhiễm trùng móng cũng là một vấn đề

khá phổ biến ở bệnh nhân dày móng bẩm sinh. Tình trạng này có thể do thói quen mút tay của trẻ hoặc những tổn thương của móng làm tăng nguy cơ nhiễm trùng móng.

Hầu hết bệnh nhân bị nhiễm trùng móng 52/73 (71,2%) không bao giờ tìm bác sĩ để điều trị. Họ điều trị móng bằng cách ngâm móng 38/61 (62,3%), cạo các vùng có mũ hoặc cắt tỉa móng 35/61 (57,4%), hoặc sử dụng thuốc bôi 28/61 (45,9%). Nhiễm trùng móng hoặc sự bong tróc của tổn thương không làm thay đổi tình trạng móng bị loạn dưỡng [5].

Như vậy, đa phần các bệnh nhân đã từng tự xử lý các vấn đề các nhân của mình, một số trong đó đã đạt kết quả tốt, tuy nhiên, các bệnh nhân vẫn cần khám bác sĩ để có lời khuyên tốt nhất.

4.2.6.5. Các kiểu hình khác của bệnh nhân dày móng bẩm sinh

Có 50% bệnh nhân của chúng tôi có biểu hiện tóc bất thường, mô hôi tay chân, viêm khớp miệng, có 25% bệnh nhân có triệu chứng khàn tiếng, 12,5% bệnh nhân có nhiều ráy tai và không có bệnh nhân nào nghe kém (Hình 3.5). Đây là những triệu chứng có thể gặp trong nhiều bệnh khác nhau.

Theo tác giả Smith những triệu chứng khác của bệnh dày móng bẩm sinh là mô hôi tay chân, nang nách và bẹn, ráy tai, đau tai không giải thích được, khàn tiếng, viêm cạnh môi và viêm quanh móng [4].

Rối loạn tóc, tại một thời điểm được cho là do đột biến PC typ *KRT6B* và *KRT17* [55]. Gần đây, rụng tóc đã được mô tả có liên quan đến các biểu hiện PC nghiêm trọng ở một bệnh nhân có đột biến gen trội đồng hợp tử trong keratin 17 [17]. Đặc điểm lâm sàng này góp phần vào việc khẳng định phân loại PC theo cách cũ cần thay đổi, nên phân loại PC dựa vào đột biến gen keratin cụ thể [41].

Rụng tóc không phải là một vấn đề ở trẻ em mắc bệnh PC trong thập kỷ đầu tiên của cuộc đời và mối liên hệ của nó với PC là một vấn đề đang cần lời

giải đáp. Trong cuộc khảo sát ban đầu trên 254 bệnh nhân PC, 15 bệnh nhân trong độ tuổi từ 15 đến 81 bị rụng tóc. Trong số những bệnh nhân này, 10 bệnh nhân là nam và hầu hết không có bất thường về tóc nào, làm dấy lên nghi vấn về nguyên nhân gây rụng tóc nội tiết tố androgen. Một trong số những người này thuộc nhóm PC-K6a hoặc PC-K16 [5].

Chứng tăng tiết mồ hôi được mô tả ở 51,5% số người PC được hỏi ở mọi lứa tuổi, nhưng chỉ ở 5 trong số 22 trẻ em (22,7%) [5].

Khàn tiếng được ghi nhận ở 12,9% bệnh nhân nói chung và bệnh nhân PC-K6a có nhiều khả năng bị khàn giọng hơn bệnh nhân PC-K6b và PC-K16 ($p < 0,05$), ít gặp ở bệnh nhân PC-K17. Thời điểm khởi phát khàn tiếng thay đổi nhưng luôn xuất hiện trước 3 tuổi ở những bệnh nhân mắc bệnh. Trong số những bệnh nhân PC bị khàn giọng, 93,3% bệnh nhân này đồng thời có biểu hiện bạch sản miệng [5]. Hơn nữa, triệu chứng khàn tiếng còn bị chẩn đoán nhầm với viêm thanh quản mạn tính, do đó bệnh nhân được sử dụng kháng sinh và thuốc liên quan đến corticoid nhưng không đỡ [75].

Nhiễm trùng quanh miệng xảy ra ở 76,6% bệnh nhân PC nói chung nhưng thường xuyên hơn ở những người có PC-K6a 43/46 (93,5%) so với những người có các tốp phụ khác ($p < 0,05$) [5].

Sự tích tụ của keratin trong các nang lông dẫn đến hình thành các nốt sần trên da. Tổn thương miệng do pachyonychia bẩm sinh là vô hại và không cần điều trị.

Như vậy, các cá nhân có đột biến trong PC-K6a tạo thành nhóm lớn nhất trong IPCRR và thường biểu hiện với triệu chứng dày sừng bàn chân nghiêm trọng, đau đớn, loạn dưỡng móng, bạch sản miệng và tăng sừng nang lông [5].

Tuy trong nghiên cứu của chúng tôi không có ghi nhận triệu chứng ngứa của bệnh nhân nhưng hiện nay, một số tác giả đang có các nghiên cứu

rộng về triệu chứng ngứa của bệnh nhân PC. Nguyên nhân của triệu chứng có thể do yếu tố thần kinh, hoặc có thể phát sinh thứ phát do bất thường về chất sừng và viêm nhiễm. Họ nhận thấy tỉ lệ bệnh nhân có biểu hiện này là 68,3%, trong đó cao nhất là *KRT16* với 63,5%, thấp nhất là *KRT6C* với 16,7% ($p=0,001$); ĐB các miền khác nhau thì tỉ lệ này cũng khác nhau, cao nhất là miền 1A với 54,6%, thấp nhất là miền 1B và miền đuôi 0% ($p=0,002$) [78].

Mức độ nghiêm trọng của các đặc điểm lâm sàng của PC có thể rất khác nhau giữa các gia đình và trong các gia đình. Điều này một phần có thể là do lối sống cá nhân và cách chăm sóc PC và cũng có thể là do loại đột biến cụ thể, cũng như các yếu tố di truyền và/hoặc môi trường khác [66].

Tóm lại, trong năm đầu tiên của cuộc đời, chứng loạn dưỡng của móng tay và móng chân xảy ra ở hầu hết trẻ sơ sinh bị ảnh hưởng, cung cấp dấu hiệu ban đầu. Đến 5 tuổi, hầu hết trẻ em ngoài chứng loạn dưỡng móng, đều bị dày sừng bàn chân và thường gây đau đớn. Do đó, chẩn đoán PC nên được nghĩ đến trước khi đi mẫu giáo [4].

4.2.11. Mối liên quan kiểu gen và kiểu hình

Kết quả bảng 3.17 cho thấy 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*.

Sự hiện diện của chứng loạn dưỡng móng khi sinh, đặc biệt liên quan đến tất cả các móng, dự đoán PC-K6a hoặc PC-K17 ($p < 0,001$); sự phát triển đồng thời của chứng tăng bạch cầu ở miệng và thường bị khàn tiếng trong năm đầu đời gợi ý chẩn đoán PC-K6a ($p < 0,001$); và sự xuất hiện của răng bẩm sinh chỉ ra PC-K17 ($p < 0,001$). Ngược lại, sự phát triển trong thời thơ ấu của dày sừng lòng bàn tay, đặc biệt là khi các đặc điểm khác khởi phát sau đó,

có thể báo hiệu PC-K16. Sự hiện diện của một móng tay hoặc móng chân bị loạn dưỡng cô lập là khá hiếm ở PC (77/109 bệnh nhân có liên quan đến dày móng tay nói chung và 6/109 (5,5%) chỉ có 1 móng tay dày; 106/109 bệnh nhân có dày móng chân và chỉ có 1/109 (0,9%) bệnh nhân có 1 móng chân dày [80]. Tăng sừng nang lông xảy ra thường xuyên nhất ở PC-K6a (80,4%) và PC-K6b (42,9%) và ít phổ biến nhất ở PC-K16 (12,9%; $p < 0,001$ so với PC-K6a) [5].

4.2.3. Phả hệ của bệnh nhân

Sơ đồ phả hệ của các gia đình trong nghiên cứu được thể hiện rõ ràng qua 3 thế hệ, trong đó nổi bật là gia đình có bệnh nhân số 4 và số 7. Hai bệnh nhân này được sinh ra trong gia đình có bố bị bệnh PC thể nhẹ, chúng tôi cũng đã lấy mẫu bệnh phẩm là nước bọt của bố bệnh nhân và gửi IPCRR để hỗ trợ chẩn đoán. Kết quả bố bệnh nhân cũng có ĐB typ PC-K6a (N172del) trùng với kết quả của 2 người con. Tỷ lệ con cái bị ảnh hưởng từ bố mẹ trong bệnh lý PC là khoảng 70% [4].

Dựa vào sơ đồ phả hệ của các bệnh nhân còn lại gợi ý là tự ĐB (ĐB mới). Tỷ lệ này trong NC của chúng tôi là 6/8 (75,0%) bệnh nhân. Những bệnh nhân này có triệu chứng và được chẩn đoán xác định PC, tuy nhiên, gia đình của các bệnh nhân này chưa được làm xét nghiệm gen do ông bà và bố mẹ của họ không có các triệu chứng gợi ý bệnh. Đây cũng là hạn chế của đề tài. Theo các nghiên cứu khác như tác giả Smith thì tỷ lệ tự ĐB là khoảng 30%, theo Sonal Shah tỉ lệ này là 40%, còn trong nghiên cứu của Wilson, tỉ lệ này dao động từ 58,3% đến 60% [17], [23]. Nguyên nhân của sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu khác nhau trong các nghiên cứu này.

Năm 2011, Pho và cộng sự đã báo cáo trường hợp đầu tiên về bệnh khảm tế bào mầm trong PC, con bị bệnh nhưng bố mẹ của bệnh nhân không bị bệnh. Họ còn khẳng định đột biến gây bệnh p.Asn172del trong gen *KRT6A*

từ tế bào tinh trùng của người cha không bị ảnh hưởng [46]. Năm 2021, Trung Quốc có báo cáo một đột biến p.Ile462Asn tái phát ở gen *KRT6A* của hai trẻ mắc PC có cha mẹ không bị bệnh. Họ đã chứng minh rằng giải trình tự WES và SNaPshot có thể là những công nghệ hữu ích để xác nhận khả năng soma và mầm bệnh [81]. Từ đó, chúng ta thấy được rằng tỉ lệ khả năng rất hiếm gặp, nhưng khả năng tế bào mầm nên được xem xét khi tư vấn di truyền cho cha mẹ không bị ảnh hưởng của trẻ mắc PC.

4.3. Kết quả điều trị can thiệp chăm sóc hỗ trợ cho bệnh nhân dày móng bẩm sinh trong 6 tháng.

4.3.1. Phân bố các triệu chứng xuất hiện trong 6 tháng theo dõi

Trong thời gian 6 tháng theo dõi, chăm sóc hỗ trợ cho bệnh nhân dày móng bẩm sinh, các vấn đề bệnh lý thường gặp của bệnh nhân là: nhiễm trùng, bạch sản miệng, đau bàn chân và một số vấn đề khác. Trong tháng 7 số trẻ bị nhiễm trùng móng tay hoặc móng chân, bị bạch sản miệng cao hơn so với các tháng còn lại, chiếm 62,5%, 50%; hai tháng tháng 9 và 12, không có bệnh nhân nào bị nhiễm trùng móng. Một số tác giả ghi nhận tình trạng nhiễm trùng của trẻ sẽ làm tăng tình trạng bạch sản miệng. Vào tháng 8, tình trạng đau bàn chân của trẻ khiến trẻ khó đi lại là nhiều nhất, tỷ lệ 62,5%. Điều này có thể do tháng 8, trẻ bắt đầu quay lại trường học, do đó vấn đề di chuyển của trẻ nhiều hơn, tình trạng bàn chân chai, phỏng, nứt, nhứt có thể tái phát. Trong quá trình khai thác bệnh sử và theo dõi cho trẻ, chúng tôi ghi nhận được thời tiết mùa hè sẽ làm trẻ phát sinh nhiều vấn đề hơn trong chăm sóc, đặc biệt là vấn đề về da như nổi mụn, mụn này dễ hóa mủ hoặc các tổn thương dạng như phỏng nước nhỏ li ti khắp cơ thể. Tác giả Smith đã đưa ra nhận định rằng môi trường có nhiệt độ cao và độ ẩm cao sẽ làm trầm trọng bệnh [4]. Do đó, vào thời tiết mùa hè, chúng tôi đều khuyên người nhà bệnh

nhân cho trẻ được ở trong môi trường điều hòa là tốt nhất, nếu vì lý do khách quan thì hướng dẫn trẻ chọn nơi mát mẻ.

4.3.2. Thang điểm đau của bệnh nhân trước và sau điều trị, can thiệp

Kết quả bảng 3.19 cho thấy điểm đau trung bình của nhóm bệnh nhân dày móng là $6 \pm 1,67$, sau điều trị là $4 \pm 1,51$ (dựa theo thang điểm đau dành cho trẻ em của Wong-Baker Faces Pain Rating Scale), với $p < 0,05$.

Hiện nay, dày móng bẩm sinh vẫn chưa có thuốc điều trị đặc hiệu nên việc chăm sóc hỗ trợ để giảm đau bàn chân dày sừng rất được quan tâm. Với các typ khác nhau, việc ghi nhận thang điểm đau cũng có sự khác biệt, trong typ PC-K6a điểm đau thường từ mức 6-10, với PC-K6b là 3-7, với PC-K16 là 4-9, với PC-K17 là 1-9. Như vậy, đau bàn chân do dày sừng trong typ PC-K6a có ảnh hưởng nặng nhất đến bệnh nhân PC.

4.3.3. Sự thay đổi các triệu chứng trước và sau khi điều trị can thiệp chăm sóc hỗ trợ.

Kết quả bảng 3.20 cho thấy với các biện pháp điều trị cơ học không làm hết các triệu chứng của bệnh, tuy nhiên đã góp phần giảm, đỡ các biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân. Trong vòng 6 tháng hỗ trợ chăm sóc và tư vấn, có 2 bệnh nhân đã không xuất hiện lại triệu chứng bạch sản miệng, 1 bệnh nhân khỏi phòng rộp và cả 8 bệnh nhân không nứt gan bàn chân và nhiễm khuẩn móng. Kết quả này còn phụ thuộc vào sự tuân thủ các biện pháp chăm sóc cũng như thay đổi cách sinh hoạt cho các bệnh nhân của gia đình, hơn nữa thời tiết trong giai đoạn nhóm tác giả nghiên cứu là mùa thu và mùa đông khá thuận lợi vì thời tiết này các triệu chứng của bệnh cũng nhẹ nhàng hơn.

Theo nghiên cứu “ các phương pháp điều trị tốt nhất cho bệnh dày móng bẩm sinh” của Goldberg D. Fruchter và cộng sự năm 2014 thì hiệu quả của các phương pháp điều trị là khác nhau. Nhóm đã dùng thang điểm 5 để bệnh nhân tự đánh giá về hiệu quả các biện pháp mình đã điều trị [43].

- 1- không hiệu quả chút nào
- 2- hiệu quả một chút
- 3- phần nào hiệu quả
- 4- hiệu quả
- 5- rất hiệu quả.

Họ nhận thấy, phẫu thuật u nang đạt hiệu quả cao nhất với 4,32 điểm, xử lý cơ học (giũa, mài, hoặc cắt móng chân) nhận được điểm trung bình là 4. Các bệnh nhân báo cáo rằng ngâm móng tay để làm mềm chúng trước khi điều trị là phương pháp điều trị hiệu quả thứ 2 trong phương pháp điều trị cơ học, với điểm trung bình là 3,6. Như vậy, với các bệnh nhân có biểu hiện dày móng và dày sừng bàn chân thì biện pháp cơ học cũng sẽ mang lại hiệu quả khá ổn.

4.3.4. Một số hình ảnh về sự cải thiện các triệu chứng của bệnh nhân dày móng bẩm sinh

Chúng tôi đã ghi lại một số hình ảnh về sự cải thiện triệu chứng của các bệnh nhân PC, so sánh trước và sau can thiệp để nhận ra sự thay đổi thực sự của họ, đó là triệu chứng dày móng, tăng sừng nang lông và bạch sản miệng.

Đa phần các bệnh nhân PC trong nghiên cứu của chúng tôi hay các bệnh nhân PC trên thế giới luôn sẵn sàng hỗ trợ nhóm nghiên cứu và thậm chí tham gia các thử nghiệm lâm sàng để tìm ra biện pháp hỗ trợ các bệnh nhân khác, trong đó phải kể đến các bệnh nhân trong nghiên cứu năm 2019 của nhóm Max Mandelbaum , BS, Jerry W với việc phẫu thuật cắt lớp hạ bì bàn chân bé trai 3 tuổi [82], của nhóm tác giả F Abdollahimajd khi bệnh nhân đồng ý uống rosuvastatin lúc đầu là 4 tuần, sau kéo dài 6 tháng để đánh giá hiệu quả của thuốc trong việc giảm triệu chứng đau của bàn chân [83].

4.3.5. Sự thay đổi tần suất chăm sóc móng và bàn chân trước và sau điều trị của bệnh nhân dày móng bẩm sinh

Kết quả bảng 3.21 cho thấy các bệnh nhân đã hiểu hơn về cách chăm sóc bàn chân, đặc biệt là vị trí dày sừng do đó số lần đau bàn chân đã giảm xuống. Tuy trước khi điều trị, và sau điều trị số lần đau của bệnh nhân/tuần vẫn cao hơn 4 lần nhưng số lần đau bàn chân trung bình sau điều trị là $6,88 \pm 2,16$ lần/tuần thấp hơn trước điều trị là $7,13 \pm 2,80$ lần/tuần (sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê). Kết quả của bảng này cũng phù hợp với bảng 3.21 khi các triệu chứng nứt, phỏng rộp của bàn chân đã cải thiện sau 6 tháng.

Trước khi can thiệp, có 1 bệnh nhân chăm sóc móng 1 tuần/lần, thậm chí có bệnh nhân 2 tháng/lần, đa phần tần suất chăm sóc móng là 1 tháng/lần. Tần suất chăm sóc móng tay của các bệnh nhân là từ 2 tuần đến 1 tháng, tần suất chăm sóc móng chân là 1 tháng và hơn 1 tháng. Sau khi bệnh nhân được hướng dẫn chăm sóc móng và bàn chân, các bệnh nhân đều biết thời gian chăm sóc phù hợp cho móng tay là 2 tuần, cho móng chân và bàn chân là 1 tháng. Trong một số trường hợp, tần suất chăm sóc của bệnh nhân dày hơn khi xuất hiện các tổn thương ở móng hay bàn chân.

Các nghiên cứu can thiệp hiện nay chủ yếu tập trung vào hỗ trợ giảm đau chân cho bệnh nhân và chỉ dừng ở các nhóm nhỏ bệnh nhân cũng như ít có nghiên cứu trên trẻ em. Năm 2018 Teng JMC đã báo cáo hai bệnh nhân nữ trung niên được điều trị bằng kem bôi sirolimus đã cải thiện nhanh chóng tình trạng đau và khả năng đi lại [7]. Năm 2019, F Abdollahimajd và cộng sự đã báo cáo một trường hợp 8 tuổi có đột biến *KRT6A* điều trị thành công với rosuvastatin. Sau 6 tháng, cơn đau giảm rõ rệt, giảm tăng sừng ở cả hai bàn chân. Những thay đổi tích cực này cho thấy rosuvastatin có thể là một phương pháp điều trị đầy hứa hẹn cho PC [83]. Cũng trong năm 2019, I Theocharopoulos cũng có nghiên cứu về tác dụng của statin trong việc giảm đau lòng bàn chân của bệnh nhân PC và cho thấy kết quả tương đối tốt [8].

4.3.6. Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân trước và sau chăm sóc, can thiệp

Từ bảng số 3.22 đến 3.31 là các bảng mô tả về chất lượng cuộc sống của bệnh nhân trước và sau 6 tháng chăm sóc hỗ trợ. Bảng chất lượng cuộc sống bao gồm các câu hỏi liên quan đến 1 tuần vừa qua về các vấn đề như số lần đau chân, liều lượng sử dụng thuốc giảm đau, sự xấu hổ vì bệnh PC, móng tay gây trở ngại cho việc hàng ngày, vấn đề PC cản trở việc bệnh nhân đi mua sắm, cơn đau làm phiền đến giấc ngủ, cơn đau ảnh hưởng đến hoạt động xã hội, giải trí, cơn đau khiến gặp khó khăn chơi thể thao, bệnh PC gây rắc rối cho học tập, vấn đề da tạo ra trở ngại giữa bệnh nhân và người xung quanh, và những vấn đề xảy ra khi chăm sóc bệnh PC. Chúng tôi đã lần lượt hỏi và theo dõi các vấn đề này để đánh giá chất lượng cuộc sống thực sự của bệnh nhân. Kết quả là một số vấn đề đã thực sự cải thiện có ý nghĩa như móng tay bớt gây trở ngại cho công việc hàng ngày, cơn đau đỡ ảnh hưởng đến hoạt động xã hội, giải trí, cơn đau khiến bệnh nhân gặp khó khăn chơi thể thao và tổn thương da gây ra trở ngại giữa bệnh nhân và người xung quanh ($p < 0,05$). Các vấn đề còn lại tuy có thay đổi theo hướng tốt hơn nhưng chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$). Điều tích cực này được giải thích là do chúng tôi không chỉ hỗ trợ chăm sóc trực tiếp cho bệnh nhân lớn > 6 tuổi mà chúng tôi còn giành thời gian cho bố mẹ bệnh nhân và đặc biệt là tư vấn cho bố mẹ về những mối quan hệ gần của bệnh nhân như thầy cô giáo, các bạn trong lớp của bệnh nhân và hàng xóm gần để tránh sự xa lánh của họ với bệnh nhân. Các bệnh nhân nhỏ ít tham gia hoạt động thể thao, với bệnh nhân lớn chúng tôi khuyên có thể chuyển sang các môn thể thao ít liên quan đến tác động bàn chân như bơi hoặc yoga. Bệnh nhân chăm sóc móng tốt sẽ giúp bệnh nhân cải thiện được các sinh hoạt hàng ngày.

Trong số những vấn đề liên quan đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, có ba vấn đề chính là bệnh gây ảnh hưởng đến cuộc sống nói chung, móng tay ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày và quan trọng nhất là đau bàn chân ảnh hưởng khá nhiều đến các hoạt động cụ thể.

Các nghiên cứu đều chỉ ra PC là bệnh không gây giảm tuổi thọ nhưng ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Mặc dù chứng loạn dưỡng móng phì đại là đặc điểm kiểu hình đã tạo nên tên gọi của bệnh này, nhưng triệu chứng này là triệu chứng khó giải quyết nhất mà các bệnh nhân PC đã báo cáo bởi nó liên quan đến cơn đau dữ dội khi đi lại. Đau lòng bàn chân trong PC có ảnh hưởng tiêu cực đáng kể đến chất lượng cuộc sống. Nguyên nhân của cơn đau vẫn chưa được hiểu đầy đủ nhưng được cho là có liên quan đến sự hình thành vết phỏng rộp sâu bên dưới lớp mô sẹo dày, phát triển trên các điểm chịu áp lực của bề mặt bàn chân. Phỏng rộp lòng bàn chân, cùng với đau kèm theo, là một đặc điểm chung của PC [79].

Dày sừng bàn chân gây đau đớn là đặc điểm của PC có ảnh hưởng sâu sắc nhất đến chất lượng cuộc sống của các bệnh nhân. Các vị trí ban đầu phổ biến nhất của dày sừng là ở các điểm có áp lực trên gót chân 66/98 (67,3%) và chỗ phồng lên 63/98 (64,3%) của bàn chân. Trong thập kỷ đầu tiên của cuộc đời, 70/73 bệnh nhân bị dày sừng (95,9%) có đau, làm tổn thương chức năng của họ [5].

Bệnh dày sừng bàn chân ở PC đặc trưng gây đau đớn nhiều vào thập kỷ thứ hai của cuộc đời và dẫn đến ảnh hưởng lớn nhất đến chất lượng cuộc sống. Hơn 50% trẻ em phát hiện ra rằng bệnh dày sừng da bàn chân ảnh hưởng đến việc đi lại và thời gian vui chơi; tuy nhiên, ít hơn một nửa số bệnh nhân cũng bị cản trở với việc bò, làm bài tập ở trường và làm việc nhà. Ảnh hưởng đến chức năng thường bắt đầu sau 5 tuổi, đạt đỉnh điểm ở tuổi vị thành

niên, và xảy ra thường xuyên nhất với PC-K6a. PC ảnh hưởng đến đời sống xã hội của hầu như tất cả các bệnh nhân ở độ tuổi đi học trở lên. Hầu hết các trường hợp đều gặp phải những hạn chế liên quan đến việc mặc quần áo và chơi thể thao, bị trêu chọc và xấu hổ vì móng tay của mình, đặc biệt là ở tuổi vị thành niên. Trong số 84 bệnh nhân PC có liên quan đến móng tay, 66/84 (78,6%) che giấu móng tay của họ, đặc biệt bằng cách giữ các ngón tay cuộn tròn 50/84 (59,5%) hoặc khoanh tay 46 (4,8%). Các hành động khác bao gồm giữ tay trong túi 3/84 36,9%), sử dụng sơn móng tay 25/84 (29,8%), sử dụng móng tay giả 9/84 (10,7%) và đeo găng tay 7/84 (8,3%) [5].

Vấn đề bệnh nhân PC quan tâm nhất là dày sừng ở chân gây đau (có thể do nứt, nhiễm trùng thứ cấp, tăng áp lực lên các đầu dây thần kinh, phồng rộp bên dưới và/hoặc huyết khối ở da [43], [84]. Trong đó cơn đau dữ dội ảnh hưởng tiêu cực đến chất lượng cuộc sống và thường cần đến các trợ lý cấp cứu và thuốc giảm đau [85].

Da dày sừng ở bàn chân PC cực kỳ đau đớn, ảnh hưởng đến khả năng vận động của bệnh nhân và là đặc điểm có vấn đề nhất của bệnh nhân [12], [55]. Thực tế các cơ chế bệnh lý phức tạp về sự tiến triển của bệnh hiện chưa được làm sáng tỏ và không có phương pháp điều trị hiệu quả nào được phê duyệt nhằm vào cơ chế bệnh này. Một số mẫu chuột PC tiềm năng đã được tạo ra bằng cách thay đổi biểu hiện của các gen liên quan đến PC, bao gồm *Krt6*, *Krt6b*, *Krt16* và *Krt17*, chỉ có Chuột *Krt16*-null biểu hiện dày sừng lòng bàn tay, chân với việc giảm khả năng vận động tổng thể, có khả năng là do khó chịu do dày sừng đau đớn [84].

Khi có các lực cơ học tác động lên da (ví dụ: đi bộ hoặc ma sát từ giày) sẽ dẫn đến sự điều hòa lại của những chất sừng này và sự hình thành sợi trung gian bị lỗi do sự kết hợp của chất sừng đột biến vào các sợi và/hoặc sự hiện diện của protein keratin đột biến chưa hợp nhất tự do có thể kích hoạt cơ chế

bệnh sinh phân tử dẫn đến kiểu hình PC [43]. Các tế bào sừng PC bị suy yếu về cấu trúc và mô da bị tổn thương tương ứng có khả năng dễ bị tổn thương hơn, do đó làm tăng tính nhạy cảm với sự tiếp xúc và biểu hiện tiếp theo của chất sừng đột biến tăng lên như một phần của phản ứng chữa lành vết thương, dẫn đến một chu kỳ lặp lại nhưng không theo hướng tích cực.

Cơn đau dữ dội liên quan đến dày sừng thực vật là triệu chứng khó giải quyết nhất đối với bệnh nhân PC. Tuy nhiên chỉ một số gen có liên quan đến cảm giác đau và bệnh lý thần kinh dường như được biểu hiện khác biệt ở da bệnh nhân PC [85], [86]. Trong số các gen “liên quan đến cơn đau” được điều hòa tăng cường đã được xác định, KKL10 xúc tác quá trình sản xuất bradykinin, chất gây ra cảm giác đau sau khi gắn thụ thể của nó trên đầu sợi thần kinh. Ngoài ra, sự gia tăng biểu hiện của các peptide kháng khuẩn như defensin (DEFB4 và DEFB103A), 2'-5'-oligoadenylate synthetase-like (OASL), protein S100 (A7, A8 và A9) và các gen globulin miễn dịch cho thấy sự hiện diện của nhiễm trùng (nấm và/hoặc vi khuẩn xâm lấn) và viêm [85].

Như vậy, bệnh nhân vị thành niên bị ảnh hưởng nhiều nhất bởi các tác động tâm lý xã hội của PC, đặc biệt là những người bị dày sừng bàn chân. Các vấn đề về chất lượng cuộc sống bao gồm hạn chế chơi thể thao, ngại mặc quần áo, bị trêu chọc và xấu hổ vì móng tay. Việc chẩn đoán cho phép chủ động quản lý các vấn đề tâm lý xã hội, bao gồm cả cách một đứa trẻ có thể thoải mái thông báo với bạn bè về bệnh lý của mình hoặc cách một thanh thiếu niên có thể cải thiện sự xuất hiện của móng tay và da dày sừng, do đó tăng khả năng đối phó với bệnh tật.

KẾT LUẬN

1. 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

Tỷ lệ trẻ dày móng so với số trẻ đến khám tại 2 bệnh viện Da liễu Trung Ương và Quốc tế Green là 0,19%, so với số trẻ có bệnh lý về móng tại 2 bệnh viện là 30,0%.

Có 8 bệnh nhân dày móng bẩm sinh được chẩn đoán xác định nhờ phân tích DB gen Keratin, tỷ lệ trẻ dày móng bẩm sinh so với tổng số trẻ đến khám là 0,04%, so với trẻ có bệnh lý về móng là 0,64%.

2. Kiểu gen và kiểu hình của các bệnh nhân dày móng bẩm sinh

Trong 8 bệnh nhân PC, có 3 bệnh nhân nữ, 5 bệnh nhân nam. Các bệnh nhân đều là dân tộc Kinh. Có 2 bệnh nhân có yếu tố tiền sử gia đình.

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. Đột biến N172del dẫn đến mất Asparagine, đột biến N171K gây biến đổi Asparagine thành Lysine, đột biến R466P gây biến đổi Arginine thành Proline và đột biến S97del gây 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

3. Kết quả điều trị can thiệp chăm sóc hỗ trợ cho bệnh nhân dày móng bẩm sinh nói trên sau 6 tháng.

Các bệnh nhân đều đã cải thiện các triệu chứng lâm sàng như dày móng, bạch sản miệng hay nhiễm trùng móng sau khi được điều trị, can thiệp, chăm sóc hỗ trợ.

Chỉ số thang điểm đau của bệnh nhân được giảm sau điều trị, can thiệp, hỗ trợ với $p < 0,05$

Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân cũng được thay đổi theo chiều hướng tích cực đặc biệt là móng tay bớt gây trở ngại cho công việc hàng ngày, cơn đau đỡ ảnh hưởng đến hoạt động xã hội, giải trí, hoạt động chơi thể thao và tổn thương da ít gây ra trở ngại cho mối quan hệ giữa bệnh nhân và người xung quanh ($p < 0,05$).

KIẾN NGHỊ

1. Các bệnh nhân có biểu hiện dày móng xuất hiện sớm sau sinh có nguy cơ mắc các bệnh di truyền, bẩm sinh do đó cần đưa trẻ đến cơ sở y tế để được khám và tư vấn.
2. Bệnh nhân có biểu hiện dày móng, bạch sản miệng có thể phân tích đột biến gen *KRT6A* trước, bệnh nhân có biểu hiện dày móng và răng sơ sinh nên phân tích gen *KRT17* trước.
3. Có thể phát triển hệ thống phân tích gen keratin từ genomic DNA tại trường Đại học Y Dược Hải Phòng để rút ngắn được thời gian chẩn đoán và không lệ thuộc vào nước ngoài.

DANH MỤC BÀI BÁO LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Chu Thị Hà, Vũ Văn Quang, Lê Hữu Doanh (2022): Chất lượng cuộc sống của bệnh nhi dày móng bẩm sinh trước và sau khi can thiệp hỗ trợ chăm sóc, *Y học Việt Nam*, 515, tr. 169-175.
2. Chu Thị Hà, Vũ Văn Quang, Lê Hữu Doanh (2022): Dịch tễ học lâm sàng ở bệnh nhi loạn dưỡng và dày móng tại bệnh viện Da liễu Trung Ương và bệnh viện Quốc tế Green Hải Phòng năm 2019-2021, *Y học Việt Nam*, 515, tr. 227-233.
3. Chu H.T., Le D.H., Le T.V. et al. (2021). Pachyonychia Congenita Type PC-K6a: The first report in the Vietnamese population. *Biomed Res Ther*, 8(6), 4434– 4438. Tạp chí trong ESCI và Scopus.
4. Chu H.T., Dinh Duong T.A., Le D.H. et al. (2023). Phenotype and genotype features of Vietnamese children with pachyonychia congenita. *Pediatrics & Neonatology*, 64(1), ISSN 1875-9572. Tạp chí trong WoS/Scopus, xếp hạng Q2 Scimago.

ĐÓNG GÓP CỦA ĐỀ TÀI

1. Đây là nghiên cứu đầu tiên và đầy đủ nhất về kiểu gen, kiểu hình của các bệnh nhân dày móng bẩm sinh tại Việt Nam.
2. Giúp các bệnh nhân dày móng bẩm sinh tại Việt Nam và các nhà khoa học có cơ hội trao đổi, chia sẻ thông tin với cộng đồng dày móng bẩm sinh trên thế giới.
3. Mẫu bệnh phẩm là nước bọt sẽ giúp giảm chi phí xét nghiệm chẩn đoán chính xác bệnh, một xét nghiệm không xâm lấn.
4. Có thể triển khai xét nghiệm gen tại Việt Nam trong thời gian tới, mở rộng kỹ thuật cho các nhà lâm sàng và cận lâm sàng.

HẠN CHẾ ĐỀ TÀI

1. Địa điểm nghiên cứu của đề tài chưa rộng.
2. Những người thân trong gia đình của bệnh nhân dày móng bẩm sinh chưa được làm xét nghiệm gen.
3. Kỹ thuật phân tích gen tìm đột biến này hiện chưa triển khai tại cơ sở học tập của nghiên cứu sinh do còn khó khăn về trang thiết bị.

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 Congenita 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. Shah S., Boen M., Kenner-Bell B., et al. (2014). Pachyonychia congenita in pediatric patients: natural history, features, and impact. *JAMA Dermatol*, **150(2)**, 146–153.
6. Milstone L.M., Fleckman P., Leachman S.A., et al. (2005). Treatment of Pachyonychia Congenita. *J Investig Dermatol Symp Proc*, **10(1)**, 18–20.
7. Teng J.M.C., Bartholomew F.B., Patel V., et al. (2018). Novel treatment of painful plantar keratoderma in pachyonychia congenita using topical sirolimus. *Clin Exp Dermatol*, **43(8)**, 968–971.
8. Theocharopoulos I. and O'Toole E.A. (2019). Stopping pachyonychia congenita plantar pain with a statin?. *British Journal of Dermatology*, **181(3)**, 446–447.
9. González-Ramos J., Sendagorta-Cudós E., González-López G., et al. (2016). Efficacy of botulinum toxin in pachyonychia congenita type 1: report of two new cases. *Dermatol Ther*, **29(1)**, 32–36.
10. Kansal N.K. (2017). Pachyonychia Congenita: Brief Appraisal of History and Current Classification. *Indian Dermatol Online J*, **8(4)**, 287.
11. Sravanthi A., Srivalli P., Gopal K.V.T., et al. (2016). Pachyonychia congenita with late onset (PC tarda). *Indian Dermatol Online J*, **7(4)**, 278–280.
12. Leachman S.A., Kaspar R.L., Fleckman P., et al. (2005). Clinical and Pathological Features of Pachyonychia Congenita. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, **10(1)**, 3–17.
13. Jackson A.D.M. and Lawler S.D. (1951). Pachyonychia congenita; a report of six cases in one family, with a note on linkage data. *Ann Eugen*, **16(1)**, 142–146.

14. Smith F.J.D., Liao H., Cassidy A.J., et al. (2005). The Genetic Basis of Pachyonychia Congenita. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, **10**(1), 21–30.
15. Wu A.G. and Lipner S.R. (2021). Distinctions in the Management, Patient Impact, and Clinical Profiles of Pachyonychia Congenita Subtypes. *SAD*, **7**(3), 194–202.
16. Wilson N.J., Messenger A.G., Leachman S.A., et al. (2010). Keratin K6c mutations cause focal palmoplantar keratoderma. *J Invest Dermatol*, **130**(2), 425–429.
17. Wilson N., O'Toole E., Milstone L., et al. (2014). The molecular genetic analysis of the expanding pachyonychia congenita case collection. *Br J Dermatol*, **171**(2), 343–355.
18. Fitzgerald D.M. and Rosenberg S.M. (2019). What is mutation? A chapter in the series: How microbes “jeopardize” the modern synthesis. *PLoS Genet*, **15**(4), 1–14.
19. Durland J. and Ahmadian-Moghadam H. (2022). Genetics, Mutagenesis. *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 1–23.
20. Brown T.A. (2002). Chapter 14: Mutation, Repair and Recombination. *Genomes. 2 edition*. 2, Wiley-Liss.
21. Miles B. and Tadi P. (2022). Genetics, Somatic Mutation. *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
22. Wu T.T., Eldirany S.A., Bunick C.G., et al. (2021). Genotype-structurotype-phenotype correlations in pachyonychia congenita patients. *J Invest Dermatol*, **141**(12), 2876-2884.e4.
23. Wilson N.J., Leachman S.A., Hansen C.D., et al. (2011). A large mutational study in pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol*, **131**(5), 1018–1024.
24. Craufurd D., MacLeod R., Frontali M., et al. (2015). Diagnostic genetic testing for Huntington's disease. *Practical Neurology*, **15**(1), 80–84.
25. Zieman A.G. and Coulombe P.A. (2020). Pathophysiology of pachyonychia congenita-associated palmoplantar keratoderma: new insights into skin epithelial homeostasis and avenues for treatment. *British Journal of Dermatology*, **182**(3), 564–573.
26. Liao H., Sayers J.M., Wilson N.J., et al. (2007). A spectrum of mutations in keratins K6a, K16 and K17 causing pachyonychia congenita. *J Dermatol Sci*, **48**(3), 199–205.
27. Leung A.K.C., Lam J.M., Leong K.F., et al. (2020). Onychomycosis: An Updated Review. *Inflamm Allergy Drug Targets*, **14**(1), 32–45.
28. Gupta A.K., Stec N., Summerbell R.C., et al. (2020). Onychomycosis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **34**(9), 1972–1990.

29. Bardhan A., Bruckner-Tuderman L., Chapple I.L.C., et al. (2020). Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers*, **6**(1), 78.
30. Zhan Y., Luo S., Pi Z., et al. (2020). A recurrent mutation of GJB6 in a big Chinese family with Hidrotic ectodermal dysplasia. *Hereditas*, **157**(1), 1–4.
31. Sanches S., Rebellato P.R.O., Fabre A.B., et al. (2017). Do you know this syndrome? Clouston syndrome. *An Bras Dermatol*, **92**(3), 417–418.
32. Ko D. and Lipner S.R. (2018). Onychogryphosis: Case Report and Review of the Literature. *Skin Appendage Disord*, **4**(4), 326–330.
33. Duchatelet S. and Hovnanian A. (2015). Olmsted syndrome: clinical, molecular and therapeutic aspects. *Orphanet J Rare Dis*, **10**, 33.
34. Pan B., Byrnes K., Schwartz M., et al. (2016). Peripheral neuropathic changes in pachyonychia congenita. *Pain*, **157**(12), 2843–2853.
35. Teoli D. and Bhardwaj A. (2023). Quality Of Life. *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
36. Haraldstad K., Wahl A., Andenæs R., et al. (2019). A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res*, **28**(10), 2641–2650.
37. Porcu S. and Mandas A. (2019). How to evaluate Quality of Life. *Monaldi Arch Chest Dis*, **89**(1).
38. Lorente S., Viladrich C., Vives J., et al. (2020). Tools to assess the measurement properties of quality of life instruments: a meta-review. *BMJ Open*, **10**(8), e036038.
39. Forrest C.E., Casey G., Mordaunt D.A., et al. (2016). Pachyonychia Congenita: A Spectrum of KRT6a Mutations in Australian Patients. *Pediatr Dermatol*, **33**(3), 337–342.
40. Smith F.J., Coleman C.M., Bayoumy N.M., et al. (2001). Novel keratin 17 mutations in pachyonychia congenita type 2. *J Invest Dermatol*, **116**(5), 806–808.
41. Spaunhurst K.M., Hogendorf A.M., Smith F.J.D., et al. (2012). Pachyonychia congenita patients with mutations in KRT6A have more extensive disease compared with patients who have mutations in KRT16. *Br J Dermatol*, **166**(4), 875–878.
42. Cogulu O., Onay H., Aykut A., et al. (2009). Pachyonychia congenita type 2, N92S mutation of keratin 17 gene: clinical features, mutation analysis and pathological view. *Eur J Pediatr*, **168**(10), 1269–1272.
43. Goldberg I., Fruchter D., Meilick A., et al. (2014). Best treatment practices for pachyonychia congenita. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **28**(3), 279–285.

44. Swartling C. and Vahlquist A. (2006). Treatment of pachyonychia congenita with plantar injections of botulinum toxin. *Br J Dermatol*, **154**(4), 763–765.
45. Swartling C., Karlqvist M., Hymnelius K., et al. (2010). Botulinum toxin in the treatment of sweat-worsened foot problems in patients with epidermolysis bullosa simplex and pachyonychia congenita. *Br J Dermatol*, **163**(5), 1072–1076.
46. Pho L.N., Smith F.J.D., Konecki D., et al. (2011). Paternal germ cell mosaicism in autosomal dominant pachyonychia congenita. *Arch Dermatol*, **147**(9), 1077–1080.
47. Quốc Hội (2016). Pháp luật Việt Nam. *Luật trẻ em năm 2016 số 102/2016/QH13. Điều 1*. 1–42.
48. Tosti A. and Piraccini B.M. (2014). Changes of the Nail Shape and Size. *Nail Disorder*. Springer, Italy, 12–14.
49. Lowell A. Goldsmith, et al (2012). Biology of Nails and Nail Disorders. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8, The McGraw-Hill Companies, New York, NY.
50. Richard K. Scher and C Ralph Daniel (2005). Nail signs and symptoms. *Nails*. third, Elsevier Saunders, USA, 1–6.
51. Shchagina O., Fedotov V., Markova T., et al. (2022). Palmoplantar Keratoderma: A Molecular Genetic Analysis of Family Cases. *Int J Mol Sci*, **23**(17), 9576.
52. Lo S.F. (2011). Reference Intervals for Laboratory Tests and Procedures. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Elsevier, 2466-2466.e16.
53. Tomlinson D., von Baeyer C.L., Stinson J.N., et al. (2010). A systematic review of faces scales for the self-report of pain intensity in children. *Pediatrics*, **126**(5), e1168-1198.
54. Abbas M., Schwartz M.E., Smith F.J.D., et al. (2015). PCQoL: A Quality of Life Assessment Measure for Pachyonychia Congenita. *J Cutan Med Surg*, **19**(1), 57–65.
55. 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.
56. Garcia-Casal M.N., Pasricha S.-R., Sharma A.J., et al. (2019). Use and interpretation of hemoglobin concentrations for assessing anemia status in individuals and populations: results from a WHO technical meeting. *Ann N Y Acad Sci*, **1450**(1), 5–14.
57. World Health Organization (2011), *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System*, .

58. Lê Nam Trà và cộng sự (2003). Các giá trị sinh học về hóa sinh. *Các giá trị sinh học người Việt Nam bình thường thập kỷ 90-thế kỷ XX*. Nhà xuất bản Y học, 79–89.
59. Garra G., Singer A.J., Domingo A., et al. (2013). The Wong-Baker pain FACES scale measures pain, not fear. *Pediatr Emerg Care*, **29**(1), 17–20.
60. Starace M., Alessandrini A., and Piraccini B.M. (2018). Nail Disorders in Children. *Skin Appendage Disord*, **4**(4), 217–229.
61. Catalfo P., Musumeci M.L., Lacarrubba F., et al. (2018). Congenital Malalignment of the Great Toenails: A Review. *SAD*, **4**(4), 230–235.
62. Anjaneyan G. and Kaliyadan F. (2020). Blistering Distal Dactylitis. *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 1–10.
63. Gupta A.K., Venkataraman M., Shear N.H., et al. (2022). Onychomycosis in children - review on treatment and management strategies. *J Dermatolog Treat*, **33**(3), 1213–1224.
64. Wollina U., Nenoff P., Haroske G., et al. (2016). The Diagnosis and Treatment of Nail Disorders. *Dtsch Arztebl Int*, **113**(29–30), 509–518.
65. Wagner G. and Sachse M.M. (2012). Congenital malalignment of the big toe nail. *J Dtsch Dermatol Ges*, **10**(5), 326–330.
66. Võ Đông Xuân (2013). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, một số yếu tố liên quan và giá trị của các xét nghiệm trực tiếp phát hiện nấm móng. *Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ chuyên khoa cấp 2, Trường Đại học Y Hà Nội*.
67. Nguyễn Minh Hoàng (2017). Đặc điểm lâm sàng, chủng nấm gây bệnh và hiệu quả điều trị nấm móng bằng uống itraconazole liều xung kết hợp sơn ciclopirox 8%. *Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú Trường Đại học Y Hà Nội*.
68. Singal A. and Bisherwal K. (2019). Disorders of nail in infants and children. *Indian Journal of Paediatric Dermatology*, **20**(2), 101.
69. Fletcher C.L., Hay R.J., and Smeeton N.C. (2004). Onychomycosis: the development of a clinical diagnostic aid for toenail disease. Part I. Establishing discriminating historical and clinical features. *British Journal of Dermatology*, **150**(4), 701–705.
70. Vlahovic T.C., Joseph W.S., Scher R.K., et al. (2016). Diagnosis and Management of Onychomycosis: Perspectives from a Joint Podiatric Medicine–Dermatology Roundtable. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, **106**(2), 155–162.
71. Solís-Arias M.P. and García-Romero M.T. (2017). Onychomycosis in children. A review. *Int J Dermatol*, **56**(2), 123–130.
72. DeKlotz C.M.C., Schwartz M.E., and Milstone L.M. (2017). Nail removal in pachyonychia congenita: Patient-reported survey outcomes. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **76**(5), 990–992.

73. Smith F.J.D., Liao H., Cassidy A.J., et al. (2005). The genetic basis of pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol Symp Proc*, **10(1)**, 21–30.
74. Jiráková A., Rajská L., Rob F., et al. (2015). First case of pachyonychia congenita in the Czech Republic. *Dermatol Ther*, **28(1)**, 10–12.
75. Chiriac A., Rusu C., Murgu A., et al. (2017). First Report of Pachyonychia Congenita Type PC-K6a in the Romanian Population. *Maedica (Bucur)*, **12(2)**, 123–126.
76. Ward K.M., Cook-Bolden F.E., Christiano A.M., et al. (2003). Identification of a recurrent mutation in keratin 6a in a patient with overlapping clinical features of pachyonychia congenita types 1 and 2. *Clinical and Experimental Dermatology*, **28(4)**, 434–436.
77. Duverger O., Carlson J.C., Karacz C.M., et al. (2018). Genetic variants in pachyonychia congenita-associated keratins increase susceptibility to tooth decay. *PLoS Genet*, **14(1)**, e1007168.
78. Steele L., Schwartz J., Hansen C.D., et al. (2021). Prevalence and Characterization of Itch in Pachyonychia Congenita. *JAMA Dermatology*, **157(11)**, 1378–1380.
79. McLean W.H.I., Hansen C.D., Eliason M.J., et al. (2011). The phenotypic and molecular genetic features of pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol*, **131(5)**, 1015–1017.
80. Akasaka E., Nakano H., Nakano A., et al. (2011). Diffuse and focal palmoplantar keratoderma can be caused by a keratin 6c mutation. *Br J Dermatol*, **165(6)**, 1290–1292.
81. Li Y., Wang Y., Ming Y., et al. (2021). A KRT6A mutation p.Ile462Asn in a Chinese family with pachyonychia congenita, and identification of maternal mosaicism: a case report. *BMC Med Genomics*, **14**, 259.
82. Mandelbaum M., Chao J.W., and Rogers G.F. (2017). Pachyonychia Congenita in a Toddler. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, **5(5)**.
83. Abdollahimajd F., Rajabi F., Shahidi-Dadras M., et al. (2019). Pachyonychia congenita: a case report of a successful treatment with rosuvastatin in a patient with a KRT6A mutation. *British Journal of Dermatology*, **181(3)**, 584–586.
84. Lessard J.C. and Coulombe P.A. (2012). Keratin 16-null mice develop palmoplantar keratoderma, a hallmark feature of pachyonychia congenita and related disorders. *J Invest Dermatol*, **132(5)**, 1384–1391.
85. Cao Y.-A., Hickerson R.P., Seegmiller B.L., et al. (2015). Gene Expression Profiling in Pachyonychia Congenita Skin. *J Dermatol Sci*, **77(3)**, 156–165.

86. Samuelov L., Smith F.J.D., Hansen C.D., et al. (2020). Revisiting pachyonychia congenita: a case-cohort study of 815 patients. *British Journal of Dermatology*, **182**(3), 738–746.

Phụ lục 1
BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU
(dành cho bệnh nhân sàng lọc)

I. HÀNH CHÍNH

1. Mã bệnh án:.....
2. Họ tên bệnh nhân:.....
3. Giới: Nam ☐ Nữ ☐ Khác ☐
4. Ngày tháng năm sinh:// Tuổi:.....
5. Địa chỉ: Thành thị ☐ Nông thôn ☐
Số điện thoại người nhà:
6. Ngày vào viện://

II. CHUYÊN MÔN

1. Tiền sử

- Tiền sử bản thân:
 - + Sản khoa, dinh dưỡng, phát triển, tiêm chủng:
bình thường ☐; bất thường ☐ Cụ thể:
 - + Tiền sử bệnh tật: Đã từng mắc bệnh lý tương tự ☐ Mắc bệnh khác ☐
 - Tiền sử gia đình mắc bệnh giống bệnh nhân: Có ☐ Không ☐

2. Bệnh sử và khám bệnh

- Lý do vào viện: tổn thương móng ☐ tổn thương da ☐ Khác ☐

Triệu chứng lâm sàng		Có	Không
Tổn thương móng			
	Dày móng, loạn dưỡng móng		
	Đau móng		
	Ngứa móng		
Dày lòng bàn tay			
Dày lòng bàn chân			
Tổn thương da, niêm mạc			
Triệu chứng khác			

- Cơ quan khác:

- + Toàn trạng: Bình thường ☐ bất thường ☐
+ Tim mạch: Bình thường ☐ bất thường ☐
+ Hô hấp: Bình thường ☐ bất thường ☐
+ Tiêu hóa: Bình thường ☐ bất thường ☐
+ Thần kinh: Bình thường ☐ bất thường ☐
+ Cơ quan khác: Bình thường ☐ bất thường ☐

3. Cận lâm sàng

- Máu:

TPTTBM	HC (T/l)	Hb (g/l)	Hct (L/L)	BC (G/l)	N (G/l)	TC (G/l)
Chỉ số						

HSM	CRP (mg/l)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	Ure (mmol/l)	Creatinin (μmol/l)	Pr (g/l)	Al (g/l)
Chỉ số							

- Vi sinh: bệnh phẩm móng ☐, da ☐, tóc ☐, khác ☐
+ Soi tươi nấm bằng KOH 10%: không thấy nấm ☐, nấm *Candida* ☐,
nấm *Malassezia* ☐, sợi nấm ☐, sợi+ nấm *Candida* ☐, sợi + nấm *Malassezia* ☐
+ Nuôi cấy định danh nấm: không làm ☐, âm tính ☐, dương tính ☐. Cụ thể:
+ Nuôi cấy định danh vi khuẩn: không làm ☐, âm tính ☐, dương tính ☐
- Sinh thiết móng: có ☐ không ☐
- XN gen: có ☐ không ☐
- XN khác:

4. Chẩn đoán:

B35.1 ☐, L40 ☐, L40.0 ☐, L40.1 ☐, L40.3 ☐, L85.1 ☐, Q80 ☐, B35.2 ☐,
L60.3 ☐, L20 ☐, L60.8 ☐, L60 ☐, Khác ☐

Ngày.....tháng.....năm 20....

Người thu thập số liệu

Chu Thị Hà

Phụ lục 2
BỘ CÂU HỎI CHO BỆNH NHÂN DÀY MÓNG BẨM SINH
(dựa theo bộ câu hỏi của IPCRR)

I. Hành chính

1.1 Họ và tên:

1.2 Tuổi: 1.3 Giới:

1.4 Địa chỉ thường trú:

Số điện thoại liên lạc:

Email:

1.5 Mã bệnh án:

II. Bộ câu hỏi và khám lâm sàng

2.1 Tiền sử:

- Gia đình: ai mắc bệnh giống bệnh nhân? Nếu có:

- Bản thân: mắc bệnh lý mạn tính gì không?

+ được làm xét nghiệm gen: Có ☐ Không ☐

+ được sinh thiết móng: Có ☐ Không ☐

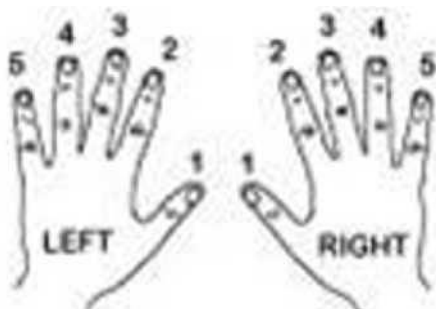
2.2 Bệnh sử và lâm sàng:

2.2.1 Triệu chứng liên quan đến bệnh dày móng bẩm sinh

Câu 1: móng tay

1.1 Có bao nhiêu móng tay bị dày móng, loạn dưỡng móng?

1.2 Có bao nhiêu móng tay đã được xử lý ngoại khoa?



Left 1

Khoanh tròn các móng bị dày.

Đánh dấu × vào móng tay được xử lý ngoại khoa.

1.3 Tuổi bắt đầu xuất hiện dày móng?

1.4 Bạn thường chăm sóc móng tay không ?

Nếu có: hàng ngày ☐, 1 tuần/lần ☐, 1 tháng/ lần ☐, khác ☐

1.5 Móng tay dày ảnh hưởng như thế nào đến cuộc sống của bạn?

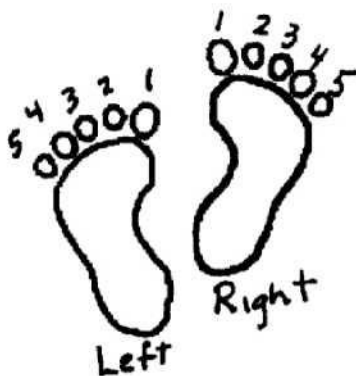
Thảm mỹ ☐, khó trong cuộc sống hàng ngày ☐, đau ☐, khác ☐

1.6 Bạn thường bị nhiễm trùng móng tay không? Có ☐ Không ☐

Nếu có, 1 tuần/lần ☐, 1 tháng/ lần ☐, 2 tháng/lần ☐, lâu hơn ☐,

Câu 2: móng chân

2.1 Có bao nhiêu móng chân bị dày móng, loạn dưỡng?



Left 1

Khoanh tròn các móng bị dày.

Đánh dấu × vào móng chân được xử lý ngoại khoa.

2.2 Tuổi xuất hiện dày móng chân?

2.3 Bạn thường chăm sóc móng chân không?

Nếu có: hàng ngày ☐, 1 tuần/lần ☐, 1 tháng/ lần ☐, 2 tháng/ lần ☐, khác ☐

2.3 Móng chân dày ảnh hưởng như thế nào đến cuộc sống của bạn?

Thảm mỹ ☐, khó đi lại hoặc đi giày ☐, đau ☐, khác ☐

1.6 Bạn thường bị nhiễm trùng móng chân không? Có ☐ Không ☐

Nếu có, 1 tuần/lần ☐, 1 tháng/ lần ☐, 2 tháng/lần ☐, lâu hơn ☐

Câu 3: Dày sừng

+ gan bàn tay? Có ☐ Không ☐

+ gan bàn chân? Có ☐ Không ☐

Câu 4: Có đau vị trí dày sừng? Có ☐ Không ☐

Nếu có, đau gan bàn tay ☐ , đau gan bàn chân ☐

Câu 5: Bàn chân có bị chai, phỏng rộp, nứt, nhứt gan bàn chân không?

	Chai	Phỏng rộp	Nứt	Nhứt
Đã từng bị				
Hiện tại				

5.1 Các vị trí khác bị chai, phỏng rộp, nứt, nhứt ở chân?

5.2 Tuổi xuất hiện chai, phỏng rộp, nứt, nhứt ở chân?

5.3 Bạn có thường xuyên bị chai, phỏng rộp, nứt, nhứt ở chân?

Nếu có: hàng ngày ☐ , 1 tuần/lần ☐ , 1 tháng/ lần ☐ , 2 tháng/ lần ☐ , khác ☐

5.4 Bạn thường xuyên chăm sóc chai, phỏng rộp, nứt, nhứt ở chân không?

Nếu có: hàng ngày ☐ , 1 tuần/lần ☐ , 1 tháng/ lần ☐ , 2 tháng/ lần ☐ , khác ☐

5.5 Bạn có thể đi bộ? Có ☐ Không ☐

Nếu không, bạn sử dụng phương tiện gì hỗ trợ:

Nạng ☐ , Xe lăn ☐ , Gậy ☐ , Xe tập đi ☐

5.6 Bạn có sử dụng giày, tất đặc biệt giúp giảm đau chân không?

Có ☐ Không ☐

5.7 Bàn chân bị chai, phỏng rộp, nứt, nhứt ảnh hưởng như thế nào đến bạn?

Thảm mỹ ☐ , Đau ☐ , khác ☐

Câu 6: Bạn từng bị bạch sản lưỡi, miệng? (mảng trắng trong miệng)

Nếu có: trước đây ☐ , hiện tại ☐

Nếu có, bạch sản lưỡi có đau không? Có ☐ Không ☐

Câu 7: Có răng thời kì sơ sinh không? Có ☐ Không ☐

Câu 8: Có u nang không? Có ☐ Không ☐

Nếu có: Nang mỡ ☐ , nang chân lông ☐ , tăng sừng nang lông ☐

Bạn thường xuyên chăm sóc u nang này như thế nào?

	Hàng ngày	2 lần/tuần	1 lần/tuần	2 lần/tháng	1 lần/tháng	Ít hơn 1 lần/tháng	Không bao giờ
Nang mỡ							
Nang chân lông							
Tăng sưng nang lông							

Câu 9: Có hiện tượng tóc bất thường? Có ☐ Không ☐

Nếu có, Rụng tóc ☐ tóc mỏng ☐

Câu 10: Tai

+ Khả năng nghe có kém không? Có ☐ Không ☐

+ Có chất sáp trong tai không? Có ☐ Không ☐

Câu 11: Có hay khàn tiếng? Có ☐ Không ☐

Câu 12: Có nhiều mồ hôi, đặc biệt lòng bàn tay, chân? Có ☐ Không ☐

Câu 13: Đã hoặc đang bị viêm khốc miệng? Có ☐ Không ☐

Câu 14: Bạn đã từng hoặc hiện tại cảm thấy xúc động, có vấn đề tâm lý vì các tình trạng trên? Có ☐ Không ☐

Câu 15: Bạn có vấn đề học tập với các tình trạng trên? Có ☐ Không ☐

Câu 16: Bạn đã từng tham gia cuộc thi năng khiếu hoặc IQ chưa?

Có ☐ Không ☐

Nếu có, ghi cụ thể:

Câu 17: Bạn còn triệu chứng gì khác không? Có ☐ Không ☐

Nếu có, ghi: cụ thể

Câu 18: Bạn đã từng được kê đơn Isotretinoin (a retinoid) để điều trị PC?

Có ☐ Không ☐

Câu 19: Bạn đã từng được kê đơn Acitretin (a retinoid) để điều trị PC?

Có ☐ Không ☐

Câu 20: Bạn đã từng được kê đơn Etrinate (như Tigason) để điều trị PC?

Có ☐ Không ☐

Câu 21: Bạn đã từng được kê đơn Tretinoin (a retinoid) để điều trị PC?

Có ☐ Không ☐

2.2.2 Khám tổng quát

- Toàn thân:

+ Tri giác: tỉnh ☐ khác ☐

+ Thể trạng: bình thường ☐ khác ☐

+ Hội chứng nhiễm trùng: có ☐ không ☐

+ Hội chứng thiếu máu: có ☐ không ☐

- Tim mạch: Bình thường ☐ bất thường ☐

- Hô hấp: Bình thường ☐ bất thường ☐

- Tiêu hóa: Bình thường ☐ bất thường ☐

- Thần kinh: Bình thường ☐ bất thường ☐

- Cơ quan khác: Bình thường ☐ bất thường ☐

III. Cận lâm sàng: XN gen

- Gen đột biến:

- Protein thay đổi:

- Miền đột biến:

Ngày tháng năm 20

Người thu thập số liệu

Chu Thị Hà

Phụ lục 3

BẢNG THEO DÕI SỨC KHỎE CỦA BỆNH NHÂN DÀY MÓNG BẨM SINH

Trong 6 tháng (7/2021-12/2021)

1. Hành chính

Họ tên:

Ngày tháng năm sinh:

2. Nội dung

Bố mẹ vui lòng:

- Đánh dấu X vào ngày bị bệnh và ngày khỏi bệnh.
- Khi bị bệnh thì con được điều trị thuốc gì? Như thế nào? Có thể chụp ảnh đơn thuốc.

Tháng 7, Tháng 8, Tháng 9, Tháng 10, Tháng 11, Tháng 12 (khoanh tròn vào tháng đang theo dõi)

Ngày	Nhiễm khuẩn móng tay/chân		Trắng miệng		Đau lòng bàn chân (Bệnh nhân khó hoặc không đi lại được)		Bệnh/ vấn đề khác	
	Bị bệnh	Xử lý	Bị bệnh	Xử lý	Bị bệnh	Xử lý	Tên bệnh	Xử lý
1								
2								
3								

4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								

20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								
30								
31								

Ghi chú:

Ngày tháng năm 20

Người thu thập số liệu

Chu Thị Hà

Phụ lục 4

BỘ CÂU HỎI ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CỦA BỆNH NHÂN DÀY MÓNG BẨM SINH

Bệnh dày móng bẩm sinh, tên tiếng Anh là Pachyonychia Congenita, viết tắt tiếng Anh là PC

1. Hành chính

Họ tên:

Ngày tháng năm sinh:

2. Bộ câu hỏi

**** Trước can thiệp***

Câu 1. Trong tuần qua, bạn có bao nhiêu lần đau ở chân?

Câu 2. Trong tuần qua, bạn đã uống bao nhiêu lần thuốc để giảm đau?

Câu 3. Trong tuần qua, bạn xấu hổ như thế nào vì bệnh PC của bạn?

Câu 4. Trong tuần qua, bao nhiêu lần móng tay của bạn đã gây cản trở công việc hàng ngày của bạn?

Câu 5. Trong tuần qua, có bao nhiêu cơn đau ở chân làm phiền giấc ngủ của bạn?

Câu 6. Trong tuần qua, bao nhiêu lần vấn đề PC của bạn đã cản trở việc bạn đi mua sắm?

Câu 7. Trong tuần qua, có bao nhiêu cơn đau ở chân làm ảnh hưởng đến hoạt động xã hội hay giải trí của bạn?

Câu 8. Trong tuần qua, bao nhiêu lần cơn đau ở chân khiến bạn gặp khó khăn khi bạn chơi môn thể thao nào đó?

Câu 9. Trong tuần qua, bệnh PC của bạn đã ngăn bạn làm việc hoặc học tập?

Nếu ‘Không, thì trong tuần qua, vấn đề PC của bạn gây bao nhiêu rắc rối trong vấn đề công việc hoặc học tập của bạn?

Câu 10. Trong tuần qua, bao nhiêu lần vấn đề da của bạn đã tạo ra khó khăn giữa bạn với bạn bè hoặc người thân của bạn?

Câu 11. Trong tuần qua, có bao nhiêu vấn đề đã xảy ra khi chăm sóc bệnh PC của bạn?

Ngày tháng năm 20

Người thu thập số liệu

Chu Thị Hà

**** Sau can thiệp***

Câu 1. Trong tuần qua, bạn có bao nhiêu lần đau ở chân?

Câu 2. Trong tuần qua, bạn đã uống bao nhiêu lần thuốc để giảm đau?

Câu 3. Trong tuần qua, bạn xấu hổ như thế nào vì bệnh PC của bạn?

Câu 4. Trong tuần qua, bao nhiêu lần móng tay của bạn đã gây cản trở công việc hàng ngày của bạn?

Câu 5. Trong tuần qua, có bao nhiêu cơn đau ở chân làm phiền giấc ngủ của bạn?

Câu 6. Trong tuần qua, bao nhiêu lần vấn đề PC của bạn đã cản trở việc bạn đi mua sắm?

Câu 7. Trong tuần qua, có bao nhiêu cơn đau ở chân làm ảnh hưởng đến hoạt động xã hội hay giải trí của bạn?

Câu 8. Trong tuần qua, bao nhiêu lần cơn đau ở chân khiến bạn gặp khó khăn khi bạn chơi môn thể thao nào đó?

Câu 9. Trong tuần qua, bệnh PC của bạn đã ngăn bạn làm việc hoặc học tập?

Nếu ‘Không, thì trong tuần qua, vấn đề PC của bạn gây bao nhiêu rắc rối trong vấn đề công việc hoặc học tập của bạn?

Câu 10. Trong tuần qua, bao nhiêu lần vấn đề da của bạn đã tạo ra khó khăn giữa bạn với bạn bè hoặc người thân của bạn?

Câu 11. Trong tuần qua, có bao nhiêu vấn đề đã xảy ra khi chăm sóc bệnh PC của bạn?

Ngày tháng năm 20

Người thu thập số liệu

Chu Thị Hà

BỘ CÂU HỎI TIỀN SỬ GIA ĐÌNH ĐỂ LẬP PHẢ HÊ

Ngày tháng năm sinh:

Hãy khoanh tròn vào câu trả lời có.

Nếu có. Bố mẹ

Nếu có. Anh Chi Em trai Em gái

Nếu có: Ông ngoại Bà ngoại

Me bệnh nhân là con thứ mấy?

Nếu có: Ông nội Bà nội

Bố bệnh nhân là con thứ mấy?

5.1 Có anh chị em ruột của mẹ bệnh nhân bị bệnh giống bệnh nhân?

5.2 Vợ hoặc chồng của những anh chị em ruột của mẹ bệnh nhân bị bệnh giống bệnh nhân?

- Những cặp vợ chồng này khi sinh con có người nào bị bệnh giống bệnh nhân? Có
Không

Câu 6: Về phía bố của bệnh nhân

6.1 Có anh chị em ruột của bố bệnh nhân bị bệnh giống bệnh nhân?

Nếu có: anh trai chị gái em trai em gái

6.2 Vợ hoặc chồng của những anh chị em ruột của bố bệnh nhân bị bệnh giống bệnh nhân?

Nếu có: (cụ thể là ai)

Những cặp vợ chồng này khi sinh con có người nào bị bệnh giống bệnh nhân?

Có Không

Nếu có: nhóm sẽ khai thác cụ thể gia đình đó.

Câu 7: Bố mẹ bệnh nhân có mấy con?

Thứ tự các con trong gia đình:

Bệnh nhân là con thứ mấy:

Ngày tháng năm 20

Người thu thập số liệu

Chu Thị Hà

Phụ lục 6

PRIMERS

Gene	Primers	Size
K6a Exon 1-6	Forward 5' TACCCGGGCTTATTGTGTTAGGAT 3' Reverse 5' TGTTTGTGTCATGCCATAGGTAGG 3'	3729 bp
K6a Exon 7-9	Forward 5' ACTCCAAACAAACCAGCAGG 3' Reverse 5' CAGATGCCTCCCCTCCATT 3'	1896 bp
K6b Exon 1-6	Forward 5' AGCCCAGCCCTTCCCAACC 3' Reverse 5' ATAAGCCCTTCCAATGCCTCTA 3'	3660 bp
K6b Exon 7-9	Forward 5' AGTTGGCAAGATGTCAGGTCAGA 3' Reverse 5' AGCAGCAGTTCCCCAAAGATAAGA 3'	1982 bp
K6c Exon 1-6	Forward 5' TTGTCCTGCTTCTCCTGCCTCTCG 3' Reverse 5' GGAAGTCGCGTCAGTTACCTACCT 3'	4160 bp
K6c Exon 7-9	Forward 5' CAAACCGAGCATTCATCTTCCATA 3' Reverse 5' GGGGCGGGGGTTTACAATACT 3'	1544 bp
K16 Exon 1-4	Forward 5' CACAGCACGCTCTCAGCCTT 3' Reverse 5' CTGCGGTTTTTCTCTGCCAT 3'	1672 bp
K16 Exon 4-8	Forward 5' GAGGCTGGTTTGGTGGGGTT 3' Reverse 5' CAGCAGAGGAGCAGGGGAGA 3'	1500 bp
K17 Exon 1-5	Forward 5' AACCCCGGCAGCCCTACACAATT 3' Reverse 5' GGATGGTCAATGCCCTCTTCTG 3'	3678 bp
K17 Exon 6-8	Forward 5' AGGGATCCAGGCTCACACC 3' Reverse 5' CAGGGGCCAGAACAAGGACACATT 3'	1721 bp
K6a cDNA Exon 1-5	Forward 5' CCCTCAACCTGCAAATCGAT 3' Reverse 5' GTCCATGGACAGCACCACAG 3'	520 bp

DANH SÁCH XÁC NHẬN SỐ LIỆU
(BỆNH NHÂN ĐIỀU TRỊ NGOẠI TRÚ)

BỆNH VIỆN DA LIỄU TRUNG ƯƠNG

Tên đề tài: Nghiên cứu kiểu gen, kiểu hình, và kết quả chăm sóc hỗ trợ bệnh dày móng bẩm sinh ở trẻ em.

ST T	Họ tên	Mã bệnh nhân	Mã bệnh	Ngày khám	Giới	Nă m sinh	Địa chỉ
1	NGUYỄN TRẦN THÚY A	19218300	B35.1	12.09.2020	Nữ	2018	Lạng Sơn
2	HOÀNG THI LAN A	19205656	B35.1	09.01.2020	Nữ	2011	Hưng Yên
3	NGUYỄN CHI M	21021453	B35.1	20.01.2021	Nữ	2012	Hà Nội
4	ĐỖ QUANG H	19145989	B35.1	08.05.2020	Na m	2006	Hà Nội
5	PHẠM HẢI A	19123791	B35.1	06.11.2019	Nữ	2017	Hòa Bình
6	NGUYỄN THU H	20376728	B35.1	06.12.2020	Nữ	2006	Hòa Bình
7	TÔ ANH T	17174875	B35.1	06.01.2021	Na m	2007	Hưng Yên
8	HOÀNG THANH B	17011029	B35.1	22.05.2020	Na m	2015	Hà Nội
9	ĐỖ HUYỀN A	18016896	B35.1	29.11.2020	Nữ	2007	Hà Nội
10	NGUYỄN ĐÌNH PHÁT H	20032685	B35.1	04.02.2020	Na m	2009	Hà Nội
11	NGUYỄN HÀ M	21161077	B35.1	29.06.2021	Nữ	2016	Hà Nội
12	TRẦN NHẬT M	19285448	B35.1	05.04.2021	Na m	2016	Hà Nội
13	NGUYỄN HẢI Đ	20289325	B35.1	04.10.2020	Na m	2006	Bắc Ninh
14	NGUYỄN QUỐC Đ	20283271	B35.1	30.09.2020	Na m	2007	Hà Nội
15	NGUYỄN TRẦN DIỆU Q	21010205	B35.1	11.03.2021	Nữ	2007	Ninh Bình
16	NGUYỄN NGỌC CÁT T	21118079	B35.1	23.04.2021	Nữ	2018	Ninh Bình

17	NGÔ ĐỨC QUANG V	1934307 4	B35. 1	04.09.2019	Na m	200 8	Hà Nội
18	VŨ ĐÌNH V	1931250 0	B35. 1	28.09.2019	Na m	201 1	Hưng Yên
19	ĐẶNG PHAN HÀ A	2109565 5	B35. 1	06.04.2021	Nữ	200 7	Hà Nội
20	NGUYỄN MẠNH C	2012423 7	B35. 1	24.05.2020	Na m	201 1	Hà Nam
21	TRẦN NGỌC A	2108402 0	B35. 1	29.03.2021	Nữ	200 7	Hưng Yên
22	PHÍ THỊ HÀ T	2102087 8	B35. 1	20.01.2021	Nữ	201 7	Hà Nội
23	NGUYỄN NHẬT M	2001537 0	B35. 1	13.01.2020	Na m	201 8	Hà Nội
24	NGUYỄN ĐỨC TUẤN L	2111069 4	B35. 1	17.04.2021	Na m	201 8	Hà Nội
25	DƯƠNG MINH NG	2018128 2	B35. 1	07.07.2020	Nữ	201 7	Vĩnh Phúc
26	NGUYỄN PHÚC Đ	2109585 9	B35. 1	07.04.2021	Na m	201 0	Bắc Giang
27	NGUYỄN VĂN T	2103882 9	B35. 1	17.02.2021	Na m	200 9	Hà Nội
28	NGUYỄN THỊ THU H	2021136 6	B35. 1	28.07.2020	Nữ	200 9	Hà Nội
29	DIỆP NGỌC Q	1934566 0	B35. 1	06.09.2019	Nữ	200 8	Bắc Ninh
30	NGUYỄN THANH T	1929378 1	B35. 1	05.08.2019	Na m	200 6	Hà Giang
31	ĐÌNH HẢI Y	2028930 0	B35. 1	04.10.2020	Na m	200 7	Yên Bái
32	NGUYỄN THỊ TH	2035519 2	B35. 1	20.11.2020	Nữ	200 9	Vĩnh Phúc
33	NGUYỄN LINH Đ	1829298 4	B35. 1	13.02.2020	Nữ	201 7	Hà Nội
34	NGUYỄN MAI H	2170501 3	B35. 1	23.06.2021	Nữ	201 2	Hà Nội
35	NGÔ HẠNH NG	2023930 9	B35. 1	15.04.2021	Nữ	200 8	Hà Nội
36	NGÔ NGUYỄN KHÁNH A	1941641 2	B35. 1	19.10.2019	Nữ	201 9	Hà Nội
37	VŨ THỊ CẨM L	2021731 3	B35. 1	02.08.2020	Nữ	200 6	Hà Nội
38	LÊ THĂNG L	1931195	B35.	15.08.2019	Na	201	Hà Nội

		5	1		m	6	
39	NGUYỄN PHƯƠNG TH	20141250	B35.1	06.06.2020	Nữ	2014	Hà Nội
40	ĐINH MINH KH	19349480	B35.1	09.09.2019	Na m	2018	Sơn La
41	NGUYỄN KIM PH	18085270	B35.1	09.08.2020	Na m	2017	Hà Nội
42	DƯƠNG HẠNH Q	20348128	B35.1	13.03.2021	Nữ	2013	Hà Nội
43	NGUYỄN ĐỨC B	20137179	B35.1	03.06.2020	Na m	2018	Bắc Ninh
44	NGUYỄN HÀ TR	20177005	B35.1	04.07.2020	Nữ	2018	Hà Nội
45	ĐỖ BẢO A	18101522	B35.1	22.05.2020	Nữ	2017	Hà Nội
46	PHAN KHÁNH A	20027776	B35.1	30.01.2020	Nữ	2016	Hà Nội
47	TRƯƠNG TRUNG H	19379012	B35.1	26.09.2019	Na m	2008	Hà Nội
48	NGUYỄN ĐÌNH B	20038517	B35.1	11.02.2020	Na m	2013	Nghệ An
49	NGUYỄN THỊ HÀ M	20355324	B35.1	20.11.2020	Nữ	2018	Nam Định
50	TRẦN DIỆU NG	20108988	B35.1	10.06.2020	Nữ	2014	Tuyên Quang
51	NGUYỄN TUẤN ĐỨC M	20087824	B35.1	25.04.2020	Na m	2008	Hà Nội
52	ĐÀO PHƯƠNG NH	21059237	B35.1	10.03.2021	Nữ	2017	Nam Định
53	DƯƠNG GIA H	21113484	B35.1	20.04.2021	Na m	2017	Thái Bình
54	NGUYỄN PHƯƠNG THÚY H	19455048	B35.1	14.11.2019	Nữ	2015	Hà Tĩnh
55	TRẦN NGỌC Y	20017484	B35.1	15.01.2020	Nữ	2016	Bắc Giang
56	NGÔ THỊ THẢO NG	20369338	B35.1	30.11.2020	Nữ	2009	Bắc Ninh
57	NGUYỄN NGỌC GIA H	18200877	B35.1	21.07.2020	Nữ	2017	Hà Nội
58	PHẠM THANH NG	19335036	B35.1	29.08.2019	Nữ	2013	Hà Nội
59	NGUYỄN ANH M	21113178	B35.1	19.04.2021	Na m	2011	Hà Nội

60	NGUYỄN ĐÌNH HI	2001408 7	B35. 1	13.01.2020	Na m	201 5	Hà Tĩnh
61	LÊ NHẬT A	2105935 9	B35. 1	10.03.2021	Na m	201 3	Hà Nội
62	BÙI ANH T	2030079 0	B35. 1	11.10.2020	Na m	201 5	Hà Nội
63	NGUYỄN THỊ PHƯƠNG TH	2001144 0	B35. 1	10.01.2020	Nữ	201 6	Hà Nội
64	TRẦN DƯƠNG H	2017437 1	B35. 1	02.07.2020	Na m	201 1	Hà Nam
65	ĐÌNH GIA B	1933192 4	B35. 1	27.08.2019	Na m	201 5	Hà Nội
66	NGUYỄN HOÀNG A	1951466 1	B35. 1	28.12.2019	Na m	200 7	Lạng Sơn
67	TRẦN THỊ THANH NH	2029111 2	B35. 1	05.10.2020	Nữ	201 7	Hà Nội
68	NGUYỄN THẾ PH	2004541 2	B35. 1	17.02.2020	Na m	200 7	Hà Nội
69	HỒ THỦY T	2011301 0	B35. 1	15.05.2020	Nữ	201 7	Nghệ An
70	ĐỖ HUY K	2101532 2	B35. 1	15.01.2021	Na m	202 0	Hà Nội
71	NGUYỄN MINH Q	2014268 8	B35. 1	08.06.2020	Na m	201 4	Hà Tĩnh
72	NGUYỄN DUY PH	1930773 9	B35. 1	12.08.2019	Na m	201 6	Bắc Ninh
73	VŨ GIA H	2026949 5	B35. 1	20.03.2021	Na m	201 1	Bắc Giang
74	ĐẶNG ANH Q	2024770 4	B35. 1	03.09.2020	Na m	200 6	Hưng Yên
75	DƯƠNG QUỐC H	1935496 4	B35. 1	12.09.2019	Na m	201 3	Hưng Yên
76	ĐÌNH HỮU TH	1951397 3	B35. 1	28.12.2019	Na m	201 2	Quảng Bình
77	ĐÀO BÁ MINH T	1426987 0	B35. 1	02.12.2020	Na m	201 4	Hà Nội
78	TỔNG NGỌC GIA L	1949450 6	B35. 1	11.12.2019	Nữ	201 2	Hà Nội
79	NGUYỄN MINH KH	2009890 4	B35. 1	06.05.2020	Na m	201 4	Sơn La
80	VŨ ANH NH	1945225 1	B35. 1	12.11.2019	Nữ	201 8	Hà Nội
81	NGUYỄN NGỌC	2015476	B35.	17.06.2020	Nữ	201	Hà Nội

	PHƯƠNG A	5	1			5	
82	NGUYỄN HÀ THANH TH	20033645	B35.1	05.02.2020	Nữ	2011	Bắc Kạn
83	TRẦN MINH NGH	21092652	B35.1	05.04.2021	Nam	2018	Hà Tĩnh
84	NGUYỄN THÀNH C	21052323	B35.1	03.03.2021	Nam	2019	Hà Nội
85	DOÃN MINH CH	21162531	B35.1	30.06.2021	Nữ	2010	Hà Nội
86	PHẠM KHÁNH A	21068778	B35.1	17.03.2021	Nam	2015	Hà Nội
87	TRẦN CÔNG NG	19369661	B35.1	21.09.2019	Nam	2018	Hà Nam
88	ĐỖ NGUYỆT CH	21098475	B35.1	08.04.2021	Nữ	2008	Hải Dương
89	LẠI NHẬT H	19004850	B35.1	29.06.2021	Nam	2017	Hà Nội
90	NGUYỄN MINH Đ	21113875	B35.1	20.04.2021	Nam	2013	Hà Nội
91	ĐÀO VIỆT HÀ D	17152103	B35.1	28.10.2020	Nam	2011	Hà Nội
92	TRẦN ĐỨC L	20111967	B35.1	15.05.2020	Nam	2014	Bắc Ninh
93	LÊ NGUYỄN MINH H	20397934	B35.1	23.12.2020	Nam	2012	Hà Nội
94	NGUYỄN UYÊN NH	20165208	B35.1	25.06.2020	Nữ	2014	Hà Nội
95	NGUYỄN THỊ THANH H	20129746	B35.1	28.05.2020	Nữ	2010	Hà Nội
96	NGUYỄN MINH Đ	20254727	B35.1	08.09.2020	Nam	2019	Hà Nội
97	PHAN SỸ T	20357223	B35.1	21.11.2020	Nam	2011	Hà Nội
98	NGUYỄN HOÀNG D	19183624	B35.1	15.11.2019	Nam	2018	Bắc Ninh
99	NGUYỄN THIÊM HẢI PH	20063595	B35.1	03.03.2020	Nam	2012	Hà Nội
100	ĐỖ HÀ GI	20187126	B35.1	11.07.2020	Nữ	2012	Hà Nội
101	PHẠM HOÀNG M	20186940	B35.1	11.07.2020	Nữ	2014	Hà Nội
102	ĐÀO THỊ THU H	19374354	B35.1	24.09.2019	Nữ	2006	Hà Nội

103	NGUYỄN HẢI Y	1929817 8	B35. 1	23.10.2019	Nữ	201 1	Bắc Ninh
104	CÔNG MINH A	2039694 9	B35. 1	23.12.2020	Nữ	200 9	Hà Nội
105	LÊ MAI A	2025257 1	B35. 1	07.09.2020	Nữ	201 9	Hà Nội
106	LƯƠNG THỊ M	1923019 8	B35. 1	16.09.2019	Nữ	200 6	Bắc Giang
107	NGUYỄN PHƯƠNG A	1945994 3	B35. 1	18.12.2019	Nữ	200 9	Nam Định
108	TRẦN VĂN Đ	1934555 6	B35. 1	06.09.2019	Na m	200 8	Bắc Giang
109	HOÀNG MINH PH	2020456 0	B35. 1	23.07.2020	Nữ	200 7	Hưng Yên
110	NGUYỄN HÀN LÂM A	1944108 8	B35. 1	05.11.2019	Nữ	200 8	Vĩnh Phúc
111	TRƯỜNG THỊ HỒNG H	1938772 8	B35. 1	02.10.2019	Nữ	200 9	Phú Thọ
112	NGUYỄN HOÀNG L	2032910 2	B35. 1	01.11.2020	Nữ	200 9	Tuyên Quang
113	ĐỖ KHẢI H	2020419 4	B35. 1	23.07.2020	Na m	200 7	Tuyên Quang
114	ĐẶNG KHÁNH L	2023351 5	B35. 1	21.08.2020	Nữ	201 8	Hà Nội
115	PHẠM HOÀNG HẢI NH	1944395 3	B35. 1	07.11.2019	Nữ	201 2	Quảng Bình
116	PHAN QUỐC Đ	2028872 1	B35. 1	03.10.2020	Na m	201 4	Hà Nội
117	LÝ TRƯỜNG GI	2032636 0	B35. 1	31.10.2020	Na m	201 2	Bắc Kạn
118	TỔNG XUÂN PH	2027362 5	B35. 1	23.09.2020	Na m	201 1	Thanh Hóa
119	NGUYỄN NGỌC LINH CH	2109944 7	B35. 1	18.04.2021	Nữ	201 5	Hà Nội
120	PHẠM PHƯƠNG Đ	2104897 9	L40	01.03.2021	Nữ	200 8	Hà Giang
121	BÙI MINH CH	1843767 2	L40	14.12.2018	Nữ	201 2	Bắc Giang
122	LÊ THỊ BẢO TH	2031519 8	L40	22.10.2020	Nữ	201 1	Hà Tĩnh
123	HOÀNG XUÂN M	2100752 9	L40	08.01.2021	Nữ	200 8	Hải Phòng
124	NGUYỄN MINH Q	2103216	L40	31.01.2021	Na	201	Hưng Yên

		9			m	0	
125	NGUYỄN HOÀNG THỦY T	20003399	L40	13.01.2020	Nữ	2013	Nghệ An
126	TRẦN THỊ THẢO NG	19387765	L40	22.02.2020	Nữ	2006	Hà Nội
127	BÙI PHẠM THÙY A	20020913	L40	17.01.2020	Nữ	2010	Hải Phòng
128	TRƯƠNG MINH S	20124634	L40	24.05.2020	Na m	2015	Hà Nội
129	TRẦN CẨM T	19346466	L40	06.09.2019	Nữ	2008	Vĩnh Phúc
130	HOÀNG THANH GI	19308655	L40	13.08.2019	Na m	2011	Hà Nội
131	NGUYỄN HOÀNG THÁI U	21065153	L40	15.03.2021	Na m	2013	Hà Tĩnh
132	NGUYỄN DUY A	19297439	L40	06.08.2019	Na m	2007	Bắc Ninh
133	NGUYỄN DUY A	20342618	L40	11.11.2020	Na m	2018	Hải Dương
134	PHẠM THẢO D	19506384	L40	31.01.2020	Nữ	2013	Vĩnh Phúc
135	NGUYỄN MINH TH	19415143	L40	16.11.2019	Nữ	2009	Hải Phòng
136	NGUYỄN XUÂN KH	21042661	L40	10.04.2021	Na m	2012	Hà Nội
137	NGUYỄN ĐẶNG KIỀU A	20071938	L40	13.03.2020	Nữ	2015	Hà Nội
138	ĐÀO DƯƠNG TỔ PH	20376854	L40	06.12.2020	Nữ	2012	Hưng Yên
139	NGUYỄN QUANG M	20043585	L40	26.02.2021	Na m	2007	Hà Nội
140	PHẠM THÁI D	19400300	L40	16.11.2019	Na m	2007	Hải Dương
141	NGUYỄN THÚY NG	20265633	L40	16.09.2020	Nữ	2015	Hà Nội
142	NGUYỄN NGỌC BẢO TR	19515065	L40	04.09.2020	Nữ	2010	Hà Nội
143	PHẠM GIA H	20087721	L40	06.05.2020	Na m	2010	Hà Nội
144	TRẦN PHAN GIA NH	20188780	L40	26.10.2020	Nữ	2010	Hà Nội
145	NGUYỄN HOÀNG GIA H	20290404	L40	05.10.2020	Na m	2009	Điện Biên

146	TRẦN THỊ THANH PH	2109265 9	L40	15.06.2021	Nữ	200 7	Ninh Bình
147	BÙI NGUYỄN NGỌC L	2025942 3	L40	12.09.2020	Nữ	201 2	Lạng Sơn
148	VŨ THỊ TUYẾT M	1940164 4	L40	25.10.2020	Nữ	200 9	Hưng Yên
149	MAI MINH Q	2014697 1	L40	11.06.2020	Na m	201 1	Yên Bái
150	HOÀNG MINH Đ	1933053 5	L40	30.10.2019	Na m	200 6	Hà Nội
151	LÊ PHÚC K	2107762 5	L40	14.04.2021	Na m	201 9	Hà Nội
152	ĐINH NGUYỄN MAI H	2107429 9	L40	22.03.2021	Nữ	201 1	Hòa Bình
153	DƯƠNG ĐỨC CH	2108570 6	L40	30.03.2021	Na m	201 5	Hà Nội
154	ĐẶNG TỔ U	1931421 3	L40	27.08.2019	Nữ	201 3	Hưng Yên
155	LÊ THÁI H	2018864 9	L40	18.08.2020	Nữ	201 3	Hải Phòng
156	ĐỖ ĐĂNG NG	2037034 5	L40	01.12.2020	Na m	200 9	Nam Định
157	NGUYỄN LÊ MINH Q	2040650 7	L40	31.12.2020	Na m	201 4	Hà Nội
158	VƯƠNG ANH TR	1936471 1	L40	25.09.2019	Na m	201 0	Hà Nội
159	NGUYỄN QUANG T	1920425 1	L40	10.06.2019	Na m	200 6	Bắc Ninh
160	VŨ Q	2019481 4	L40	16.07.2020	Na m	201 1	Hà Nội
161	NGUYỄN PHƯƠNG A	1951069 8	L40	25.12.2019	Nữ	201 0	Hà Nội
162	NGUYỄN PHƯƠNG TH	1730126 3	L40	22.08.2019	Nữ	200 8	Bắc Giang
163	TRẦN MINH Đ	2105582 2	L40	07.03.2021	Na m	201 4	Bắc Giang
164	HOÀNG ĐÌNH TH	2032977 7	L40	02.11.2020	Na m	201 4	Nghệ An
165	VŨ BẢO S	2040167 5	L40	27.12.2020	Na m	201 4	Hải Phòng
166	NGUYỄN NGỌC BẢO NH	1944507 3	L40	07.11.2019	Nữ	201 9	Hà Nội
167	DƯƠNG HUY B	1900053	L40	13.04.2020	Na	200	Hà Nội

		5			m	7	
168	NGUYỄN NHÃ U	2002675 5	L40	29.01.2020	Nữ	201 2	Hà Nội
169	NGUYỄN HOÀNG M	2033735 3	L40	07.11.2020	Na m	201 1	Hải Phòng
170	HOÀNG THỊ NG	1931224 3	L40	15.08.2019	Nữ	200 5	Thanh Hóa
171	CẦN BÌNH Y	1610941 8	L40	11.06.2020	Nữ	200 8	Hà Nội
172	PHẠM QUANG M	1812234 6	L40	25.09.2019	Na m	200 9	Hà Nội
173	NGUYỄN AN V	1927841 7	L40	16.01.2020	Nữ	201 7	Phú Thọ
174	VŨ THÀNH L	2104696 3	L40	26.02.2021	Na m	202 0	Nam Định
175	ĐINH THỊ HỒNG V	1932576 2	L40	23.08.2019	Nữ	200 9	Hà Nội
176	NGUYỄN ĐÌNH Q	2000502 0	L40	02.03.2020	Na m	201 7	Hải Dương
177	NGUYỄN VĂN H	1607379 2	L40	07.08.2019	Na m	201 5	Bắc Giang
178	TRỊNH PHAN A	2002516 3	L40	07.07.2020	Na m	200 6	Hà Nội
179	NGUYỄN THỊ PHƯƠNG O	2024724 6	L40	26.10.2020	Nữ	201 5	Hà Tĩnh
180	TRẦN HOÀNG D	2027299 8	L40	22.09.2020	Na m	200 9	Bắc Giang
181	NGUYỄN VIỆT THÁI D	1940948 5	L40	18.11.2019	Na m	200 7	Vĩnh Phúc
182	CAO MINH H	2017923 9	L40	06.07.2020	Na m	200 8	Hà Nội
183	LỤC GIA KH	1112643 1	L40	07.04.2021	Na m	201 0	Hà Nội
184	ĐỖ TRÍ Đ	1625686 9	L40	11.04.2021	Na m	200 9	Ninh Bình
185	NGUYỄN THANH TR	1944971 3	L40	11.11.2019	Na m	201 1	Vĩnh Phúc
186	TRẦN MINH Q	2100314 7	L40. 0	05.01.2021	Na m	200 9	Nghệ An
187	TRẦN BÌNH M	2105918 2	L40. 0	14.04.2021	Na m	201 1	Tuyên Quang
188	VŨ THỊ DIỆU TH	1646501 7	L40. 0	14.10.2019	Nữ	200 7	Thái Bình

189	NGUYỄN MAI H	2026296 2	L40. 0	15.09.2020	Nữ	201 2	Hà Nam
190	NGUYỄN THỊ HỒNG L	2012819 8	L40. 0	27.05.2020	Nữ	200 6	Bắc Giang
191	TRẦN HỒNG A	2104435 2	L40. 0	23.02.2021	Nữ	200 9	Hà Nội
192	LƯƠNG TÙNG Q	1905960 4	L40. 0	29.04.2020	Na m	201 4	Hải Phòng
193	QUẢNG QUỲNH Y	2031403 1	L40. 0	21.10.2020	Nữ	201 3	Điện Biên
194	NGÔ KHÁNH L	1819443 6	L40. 0	04.05.2020	Nữ	200 6	Hà Nội
195	BÙI VĂN H	1900963 0	L40. 0	05.08.2019	Na m	200 7	Bắc Giang
196	PHAN HOÀNG NHẬT Q	1942075 7	L40. 0	22.10.2019	Na m	200 7	Nghệ An
197	GIÀNG SỸ H	2023451 1	L40. 0	26.12.2020	Na m	200 8	Lào Cai
198	TRẦN THỊ KIM O	2031397 9	L40. 0	29.01.2021	Nữ	201 0	Hà Nội
199	VŨ THỊ KIM A	1931383 1	L40. 0	16.08.2019	Nữ	200 6	Hưng Yên
200	NGUYỄN NHẬT M	2108672 8	L40. 0	31.03.2021	Na m	201 0	Bắc Ninh
201	LÊ THẢO MINH NG	2026368 5	L40. 0	15.09.2020	Nữ	201 0	Hà Nội
202	HOÀNG HỒNG M	2026767 6	L40. 0	18.09.2020	Nữ	200 7	Hà Nội
203	HOÀNG HẢI D	2010566 2	L40. 0	11.05.2020	Na m	201 4	Bắc Giang
204	DƯƠNG VĂN M	1602087 4	L40. 0	30.10.2019	Na m	200 7	Bắc Giang
205	TRẦN THỊ D	2030334 6	L40. 0	23.04.2021	Nữ	201 0	Thái Bình
206	TRẦN QUANG TR	2105058 4	L40. 0	02.03.2021	Na m	200 7	Hà Nội
207	HOÀNG XUÂN H	1833602 4	L40. 0	03.07.2020	Na m	200 7	Hà Nội
208	BÙI THỊ BÍCH L	1828528 8	L40. 0	16.01.2020	Nữ	200 8	Hòa Bình
209	LÊ MINH H	1830610 9	L40. 0	05.08.2019	Na m	200 9	Hà Nội
210	ĐẶNG PHAN BẢO NG	2020461	L40.	25.08.2020	Nữ	200	Nam Định

		7	0			9	
211	NGUYỄN BẢO KH	19449721	L40.0	11.11.2019	Na m	2012	Bắc Giang
212	NGUYỄN THỊ THANH H	18112125	L40.0	18.03.2019	Nữ	2005	Hà Nội
213	NGUYỄN ĐỨC H	20193538	L40.0	24.08.2020	Na m	2009	Hà Nội
214	NGUYỄN THỊ PHƯƠNG M	17273122	L40.0	05.10.2020	Nữ	2007	Quảng Ninh
215	ĐINH DIỆU L	20178755	L40.0	06.07.2020	Nữ	2014	Nam Định
216	ĐỖ NGỌC L	19313990	L40.0	16.08.2019	Nữ	2006	Hà Nội
217	ĐẶNG MINH CH	20192336	L40.0	15.07.2020	Nữ	2012	Hà Nam
218	NGUYỄN HỮU TUẤN A	18456633	L40.0	15.07.2020	Na m	2012	Hà Nội
219	NGUYỄN VĂN TR	16156098	L40.0	09.03.2020	Na m	2012	Hà Nội
220	LƯƠNG ĐẶNG NGỌC D	17035936	L40.0	21.02.2020	Nữ	2014	Hà Nội
221	BÙI DUY PH	19042755	L40.0	23.11.2020	Na m	2011	Quảng Ninh
222	TRẦN ĐẶNG MAI H	20378667	L40.0	07.12.2020	Nữ	2013	Hà Nội
223	NGUYỄN TRƯỜNG ĐẠI PH	19293676	L40.0	05.08.2019	Na m	2007	Hà Giang
224	ĐINH VĂN L	20128366	L40.0	27.05.2020	Na m	2006	Hà Nội
225	NGUYỄN NGỌC BẢO A	19138238	L40.0	20.08.2019	Nữ	2014	Nghệ An
226	PHẠM THỊ NHƯ Q	19020136	L40.1	06.12.2019	Nữ	2013	Hưng Yên
227	CAO TRỊNH TỔ NH	21032071	L40.1	05.05.2021	Nữ	2013	Hà Nội
228	HÀ LÊ MINH THA	20035556	L40.1	07.02.2020	Na m	2009	Cao Bằng
229	TRẦN BẢO A	20116253	L40.1	18.05.2020	Nữ	2013	Hà Nội
230	DƯƠNG TUẤN A	14115926	L40.1	30.12.2019	Na m	2010	Hà Nội
231	TÔ TRUNG NG	19055841	L40.1	21.08.2019	Na m	2007	Tuyên Quang

232	NGUYỄN PHƯƠNG TH	1605451 3	L40. 1	09.03.2020	Nữ	201 1	Hà Nội
233	HOÀNG THỊ T	1509143 6	L40. 1	16.03.2020	Nữ	201 3	Ninh Bình
234	NGUYỄN VĂN MINH T	2070819 9	L40. 3	04.08.2020	Na m	201 6	Bắc Ninh
235	NGUYỄN THỊ THẢO V	2020950 8	L40. 3	27.07.2020	Nữ	200 7	Đắk Lắk
236	THẢO NGỌC TH	2018460 8	L40. 3	10.07.2020	Na m	201 3	Hà Giang
237	NGUYỄN TÚ U	2010711 1	L40. 3	16.06.2020	Nữ	201 2	Hà Nội
238	DƯƠNG NGỌC H	2018461 7	L40. 3	10.07.2020	Nữ	201 7	Hà Tĩnh
239	THẢO THỊ D	1941119 2	L40. 3	16.10.2019	Nữ	200 8	Tuyên Quang
240	LƯƠNG NGỌC MINH TR	2014621 9	L85. 1	18.06.2020	Nữ	201 4	Hà Nội
241	TRƯỜNG KHÁNH L	2019904 9	L85. 1	20.07.2020	Nữ	200 6	Thanh Hóa
242	ĐOÀN MINH T	1950395 3	L85. 1	07.12.2020	Nữ	200 9	Hà Nội
243	TRẦN NHƯ' Q	1945404 7	L85. 1	13.11.2019	Nữ	200 8	Phú Thọ
244	NGUYỄN DUY T	1726140 6	L85. 1	24.02.2020	Na m	201 2	Phú Thọ
245	TRỊNH ANH M	1628694 6	L85. 1	19.04.2021	Na m	201 2	Hà Nội
246	TRẦN ĐỨC T	2026148 3	L85. 1	14.09.2020	Na m	201 4	Thanh Hóa
247	TRẦN ĐỨC L	2012552 9	L85. 1	25.05.2020	Na m	201 5	Vĩnh Phúc
248	NGUYỄN MINH TH	1930017 8	L85. 1	08.08.2019	Nữ	201 8	Hòa Bình
249	NGUYỄN BÁ MINH V	2007551 0	L85. 1	13.03.2021	Na m	201 1	Hà Nội
250	HOÀNG KHÔI NG	2011874 5	L85. 1	19.05.2020	Na m	201 8	Quảng Ninh
251	CHU HUYỀN TR	2012555 3	L85. 1	25.05.2020	Nữ	200 9	Hà Nội
252	NGUYỄN DANH NG	1604916 5	L85. 1	13.07.2020	Na m	200 7	Hà Nội
253	LÊ TRÚC L	1937860	L85.	26.09.2019	Nữ	201	Phú Thọ

		7	1			8	
254	BÙI PHƯƠNG CÁT PH	20161080	L85.1	22.06.2020	Na m	2020	Hà Nội
255	ĐỖ NGUYỄN HOÀI A	16087660	L85.1	01.10.2019	Nữ	2015	Hưng Yên
256	NGUYỄN TRÀ M	19046295	L85.1	15.10.2020	Nữ	2018	Bắc Giang
257	HOÀNG THỊ H	19505441	L85.1	20.12.2019	Nữ	2013	Hà Giang
258	NGUYỄN ĐẠI D	19516069	L85.1	30.12.2019	Na m	2012	Hà Nội
259	PHẠM THỊ KHÁNH H	18504065	L85.1	12.08.2019	Nữ	2010	Hà Nội
260	TRẦN TÙNG B	17284141	L85.1	23.11.2020	Na m	2015	Hà Nội
261	ĐINH THỊ TRÀ M	17038410	Q80	10.06.2020	Nữ	2016	Quảng Ninh
262	TRẦN GIA B	17196789	Q80	20.10.2020	Na m	2015	Vĩnh Phúc
263	NGUYỄN ĐỨC PH	13130413	Q80	27.08.2019	Na m	2006	Hà Nam
264	LƯƠNG NGỌC TRƯỜNG GI	17061873	Q80	14.12.2019	Na m	2012	Hà Nam
265	LÊ MINH NG	20379412	Q80	08.12.2020	Na m	2007	Thái Bình
266	NGUYỄN PHÚC A	21092627	Q80	05.04.2021	Na m	2021	Nghệ An
267	PHẠM KIM H	21089652	Q80	02.04.2021	Na m	2008	Hải Dương
268	VŨ HỮU PH	20363646	Q80	26.11.2020	Na m	2018	Thái Bình
269	TRẦN THỊ TÂM A	19128587	Q80	16.08.2019	Nữ	2006	Hải Dương
270	NGUYỄN QUANG M	17158498	Q80	27.01.2021	Na m	2015	Hà Nội
271	NGUYỄN VĂN S	18453848	Q80	05.10.2020	Na m	2007	Thái Bình
272	ĐỖ MẠNH Q	20013440	Q80	12.01.2020	Na m	2015	Hà Nội
273	DIỆP TRÚC H	19296327	Q80	06.08.2019	Nữ	2019	Bắc Giang
274	ĐỖ ĐỨC D	20213951	B35.2	29.07.2020	Na m	2017	Hà Nội

275	NGUYỄN MẠNH TR	1815341 1	L60. 3	04.07.2020	Na m	200 6	Hà Nội
276	ĐỖ ANH TH	1929446 4	L60. 3	05.08.2019	Nữ	200 9	Thanh Hóa
277	HOÀNG QUỐC V	2101977 4	L60. 3	19.01.2021	Na m	200 9	Bắc Giang
278	NGUYỄN TRƯỜNG A	2102758 3	L60. 3	26.01.2021	Nữ	201 0	Hà Nội
279	LÊ NGUYỄN BẢO NG	1830489 4	L60. 3	24.11.2020	Nữ	201 3	Hà Nội
280	VŨ THANH H	2017533 2	L60. 3	03.07.2020	Nữ	201 8	Nam Định
281	NGUYỄN VIỆT D	2039987 0	L60. 3	25.12.2020	Na m	201 1	Tuyên Quang
282	LÊ HOÀNG HẢI TH	1942359 0	L60. 3	24.10.2019	Nữ	200 9	Hải Dương
283	ĐINH KIỀU A	2024807 9	L60. 3	03.09.2020	Nữ	200 8	Thanh Hóa
284	ĐINH GIA PH	1931878 3	L60. 3	19.08.2019	Na m	201 4	Thái Nguyên
285	NGUYỄN THỊ NHẬT L	2014300 9	L60. 3	08.06.2020	Nữ	201 9	Hà Nội
286	NGUYỄN THÙY CH	1949149 4	L60. 3	10.12.2019	Nữ	201 4	Bắc Giang
287	ĐẶNG NGỌC KH	1949955 9	L60. 3	16.12.2019	Na m	200 8	Hà Nội
288	NGUYỄN KIM H	1749261 8	L60. 3	30.01.2020	Nữ	201 7	Hà Nội
289	NGUYỄN MẠNH T	2021680 0	L60. 3	01.08.2020	Na m	201 1	Hà Nội
290	NGUYỄN TIẾN TR	2040624 2	L60. 3	31.12.2020	Na m	201 2	Bắc Ninh
291	PHẠM ĐỨC M	1949838 3	L60. 3	14.12.2019	Na m	201 1	Hà Nội
292	BÙI BẢO A	2030154 6	L60. 3	12.10.2020	Nữ	200 7	Hà Nội
293	PHẠM HẢI Y	2029249 0	L60. 3	06.10.2020	Nữ	201 9	Lào Cai
294	NGUYỄN THỊ KHÁNH L	2020258 1	L60. 3	22.07.2020	Nữ	201 0	Nam Định
295	VƯƠNG THÙY L	2019582 3	L60. 3	17.07.2020	Nữ	200 9	Hà Nội
296	PHẠM MAI QUYỀN A	2003170	L60.	03.02.2020	Nữ	201	Thanh Hóa

		5	3			5	
297	NGUYỄN THIÊN Â	2108513 8	L60. 3	30.03.2021	Nữ	201 6	Quảng Ninh
298	NGUYỄN THỊ DIỄM M	2015099 0	L60. 3	14.06.2020	Nữ	201 5	Bắc Ninh
299	NGUYỄN MINH A	1949780 1	L60. 3	14.12.2019	Nữ	201 4	Hà Nội
300	NGUYỄN PHƯƠNG M	1849641 2	L60. 3	24.08.2019	Nữ	200 8	Hà Nội
301	NGUYỄN HẢI L	1919869 7	L60. 3	13.10.2019	Nữ	201 7	Tuyên Quang
302	NGUYỄN NGỌC TH	2040217 2	L60. 3	27.12.2020	Na m	201 2	Bắc Ninh
303	NGUYỄN DUY A	2000244 7	L60. 3	03.01.2020	Na m	200 8	Hà Nội
304	ĐOÀN PHƯƠNG TH	2032593 5	L60. 3	29.10.2020	Nữ	201 8	Hưng Yên
305	ĐỖ HOÀNG BẢO A	2012444 6	L60. 3	24.05.2020	Nữ	201 5	Hà Nội
306	NGUYỄN THỊ KIM CH	2012935 3	L60. 3	27.05.2020	Nữ	201 2	Hà Nội
307	LÊ VĂN GIA M	1933509 0	L60. 3	29.08.2019	Na m	201 2	Hà Nội
308	NGUYỄN VĂN L	2029132 2	L60. 3	05.10.2020	Na m	200 7	Son La
309	PHẠM HOÀNG TR	1918745 5	L60. 3	20.03.2021	Nữ	200 9	Hải Phòng
310	NGUYỄN TÂM NH	2017117 9	L60. 3	30.06.2020	Nữ	201 3	Nghệ An
311	TRẦN HẢI V	1932358 6	L60. 3	22.08.2019	Na m	201 3	Hà Nội
312	LỤC BẢO L	2026140 8	L60. 3	14.09.2020	Na m	201 9	Vĩnh Phúc
313	NGUYỄN TUỆ M	2107898 5	L60. 3	25.03.2021	Na m	201 6	Quảng Ninh
314	NGUYỄN MINH CH	2008437 9	L60. 3	18.04.2020	Nữ	201 4	Hà Nội
315	MÃN THỊ LINH Đ	1942965 7	L60. 3	28.10.2019	Nữ	201 7	Bắc Ninh
316	BÙI THỊ GIA H	2111689 7	L60. 3	22.04.2021	Nữ	201 6	Hà Nội
317	ĐOÀN NHƯ M	2036696 2	L60. 3	28.11.2020	Nữ	201 3	Hà Nội

318	NGUYỄN THANH CH	1941009 3	L60. 3	16.10.2019	Nữ	201 6	Hải Dương
319	VŨ ĐÌNH PH	2106486 9	L60. 3	14.03.2021	Na m	201 4	Hà Nội
320	ĐÌNH DIỆP L	1934844 8	L60. 3	07.09.2019	Nữ	201 5	Hà Nội
321	ĐỖ KIỀU TR	2100201 7	L60. 3	04.01.2021	Nữ	201 7	Hà Nội
322	TRẦN MAI PH	1950011 5	L60. 3	16.12.2019	Nữ	201 3	Hưng Yên
323	PHẠM HUYỀN TR	1631708 3	L60. 3	05.10.2019	Nữ	201 1	Hà Nội
324	TRẦN MINH TR	1935797 7	L60. 3	14.09.2019	Nữ	201 4	Hải Phòng
325	NGUYỄN MAI H	2015194 1	L60. 3	16.06.2020	Nữ	201 7	Hà Nội
326	PHẠM THỊ THU Y	2104730 1	L60. 3	26.02.2021	Nữ	201 0	Hà Nội
327	NGUYỄN BẢO L	2032826 6	L60. 3	31.10.2020	Na m	201 4	Hà Nội
328	VŨ QUANG M	2011005 9	L60. 3	13.05.2020	Na m	200 9	Hà Nội
329	HOÀNG NGỌC QUỲNH L	2111075 9	L60. 3	17.04.2021	Nữ	201 4	Hà Nội
330	BÙI THỊ MINH H	1823719 3	L60. 3	16.08.2019	Nữ	200 9	Phú Thọ
331	NGUYỄN ĐỨC TH	2003383 3	L60. 3	05.02.2020	Na m	200 8	Hà Nội
332	LÊ GIA NH	1528131 6	L60. 3	26.08.2020	Nữ	201 5	Phú Thọ
333	NGUYỄN HOÀNG L	1931679 3	L60. 3	18.08.2019	Na m	201 2	Hưng Yên
334	NGHIÊM HÀ TH	2034377 3	L60. 3	11.11.2020	Nữ	201 9	Hà Nội
335	NGUYỄN XUÂN TH	2028359 2	L60. 3	30.09.2020	Na m	201 2	Bắc Giang
336	PHAN LÂM MINH NG	1935126 8	L60. 3	10.09.2019	Nữ	201 7	Quảng Bình
337	HOÀNG GIA LINH NH	2112340 8	L60. 3	27.04.2021	Nữ	202 0	Lạng Sơn
338	PHẠM PHƯƠNG TH	1730466 1	L60. 3	07.07.2020	Nữ	201 5	Hà Nội
339	TRẦN KHÁNH V	1929302	L60.	16.02.2020	Nữ	201	Hà Nội

		4	3			2	
340	TẠ ĐỨC D	2015763 7	L60. 3	06.11.2020	Na m	201 1	Phú Thọ
341	TRẦN NGỌC LONG V	2018552 9	L60. 3	10.07.2020	Na m	201 8	Hà Nội
342	NGUYỄN CHÍ NG	2024604 4	L60. 3	01.09.2020	Na m	201 4	Hà Nội
343	LÊ PHƯƠNG L	1621668 4	L60. 3	22.07.2020	Nữ	201 4	Hà Nội
344	NGUYỄN HẠ M	2000690 5	L60. 3	07.01.2020	Nữ	201 7	Thanh Hóa
345	LÊ PHƯƠNG TR	1935141 1	L60. 3	10.09.2019	Nữ	201 6	Thanh Hóa
346	TRẦN GIA H	2036145 7	L60. 3	24.11.2020	Na m	201 8	Bắc Giang
347	NGUYỄN HẠNH NG	1940449 2	L60. 3	12.10.2019	Nữ	201 1	Hà Nội
348	NGUYỄN NGỌC ÁNH D	2013369 3	L60. 3	31.05.2020	Nữ	201 5	Hà Nam
349	PHẠM THANH H	2036522 0	L60. 3	27.11.2020	Nữ	201 5	Điện Biên
350	TRẦN HUYỀN M	1933088 3	L60. 3	26.08.2019	Nữ	201 5	Phú Thọ
351	ĐỖ HẢI A	1941343 2	L20	18.10.2019	Nữ	200 6	Quảng Ninh
352	NGUYỄN TRẦN BẢO H	2012486 0	L20	24.05.2020	Nữ	201 7	Hà Nội
353	NGUYỄN MINH NG	1932945 9	L20	26.08.2019	Nữ	200 7	Vĩnh Phúc
354	ĐÀO THÀNH TR	1927509 3	L20	11.06.2021	Na m	201 2	Hà Nội
355	PHAN VŨ A	2102186 4	L20	20.01.2021	Nữ	202 0	Nam Định
356	NGUYỄN THỊ HẢI A	1929442 0	L20	05.08.2019	Nữ	201 8	Bắc Ninh
357	TÔ ĐỨC L	2110595 1	L20	14.04.2021	Na m	201 1	Quảng Ninh
358	NGUYỄN NGỌC C	1934552 5	L20	06.09.2019	Na m	200 7	Hà Nội
359	NGÔ KHÁNH K	1934083 8	L20	03.09.2019	Na m	201 2	Hà Nội
360	TRẦN THỊ MAIL	2037567 1	L20	05.12.2020	Nữ	200 9	Sơn La

361	NGHIÊM NGỌC MINH CH	2107278 3	L20	20.03.2021	Nữ	201 7	Hà Nội
-----	------------------------	--------------	-----	------------	----	----------	--------

Hà Nội, ngày tháng năm 20

DANH SÁCH XÁC NHẬN SỐ LIỆU

BỆNH VIỆN QUỐC TẾ GREEN

Tên đề tài: Nghiên cứu kiểu gen, kiểu hình, và kết quả chăm sóc hỗ trợ bệnh dày móng bẩm sinh ở trẻ em.

STT	Họ và tên	Mã bệnh nhân	Mã bệnh	Ngày khám	Giới tính	Năm sinh	Địa chỉ
1.	NGUYỄN THANH H	21017877	L60.3	06.08.2021	Nữ	2013	Hải Phòng
2.	LÊ HOÀNG KIỀU TR	15000469	L60.8	02.06.2021	Nữ	2011	Hải Phòng
3.	HOÀNG NHƯ Y	21017878	L60.3	06.08.2021	Nữ	2016	Bình Dương
4.	NGUYỄN ĐỨC QU	21017864	L60.3	06.08.2021	Nam	2013	Quảng Bình
5.	NGUYỄN ĐĂNG NG	21017871	L60.3	06.08.2021	Nam	2011	Hồ Chí Minh
6.	NGUYỄN ĐĂNG KH	21017870	L60.3	06.08.2021	Nam	2017	Hồ Chí Minh
7.	TRẦN HỮU A	21017866	L60.3	06.08.2021	Nam	2017	Nam Định
8.	BUI NGỌC GIA H	21006384	D04.9	28.04.2021	Nam	2018	Hải Dương
9.	VŨ THỊ HUYỀN A	16003716	B35.1	06.07.2020	Nữ	2014	Hải Phòng
10.	TRẦN PHƯƠNG L	17005447	L60.8	21.09.2019	Nữ	2017	Hải Phòng
11.	TRỊNH PHÚC H	19043591	L60.3	19.11.2019	Nam	2012	Thái Nguyên
12.	HỨA GIA V	19001863	L60	25.11.2020	Nam	2019	Hải Dương
13.	TRẦN THỊ NGỌC H	21017867	B35.0	06.08.2021	Nữ	2010	Hải Phòng

Hải phòng, ngày tháng năm 20