

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 phì 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. Bệnh dày móng bẩm sinh

1.1.1. Định nghĩa

Dày móng bẩm sinh là bệnh DT gen trội trên NST thường hiếm gặp. Bệnh gây nên là do ĐB 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.

1.1.2. 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 ngay sau sinh với các biểu hiện dày móng tay chân đặc trưng [4].

1.1.3. 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 [21], [26], [27]. 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) [26].

1.1.4. 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 .

1.1.4.1. 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 [16].

1.1.4.2. 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 [4].

1.1.4.3. Bạch sản miệng

Bạch sản miệng là mảng trắng dày trên lưỡi và niêm mạc miệng, thường bị nhầm lẫn với nấm Candida Albicans, và có thể gây khó khăn khi bú [4], [14].

1.1.4.4. 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].

1.1.4.5. 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 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. Những u nang này thường phải phẫu thuật hoặc loại bỏ khi chúng bị vỡ [4].

1.1.4.6. Mọc răng thời kỳ sơ sinh

Hiện tượng này thường liên quan tới đột biến gen keratin 17 [16]. 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. Sự phát triển răng sữa và răng khôn ở trẻ bị bệnh là bình thường [4].

1.1.4.7. Các kiểu hình khác

Bên cạnh các biểu hiện lâm sàng thường gặp, bệnh nhân còn có một số biểu hiện khác như đốm mờ 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]: .

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

1.1.5.1. Tương quan giữa kiểu hình và kiểu gen

Bảng 1.2: Tương quan kiểu hình và kiểu gen

| Kiểu hình | Kiểu gen |
|--|---------------------|
| 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> |

1.1.5.2. 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".

1.1.6. Chẩn đoán bệnh dày móng bẩm sinh

1.1.6.1. Chẩn đoán lâm sàng:

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

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

1.1.6.2. Chẩn đoán xác định:

Chẩn đoán bệnh DMBS 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], [26].

1.1.7. Điều trị, chăm sóc hỗ trợ bệnh dày móng bẩm sinh

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], [38]. 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 nhày; (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, giữ sạch sẽ các vùng dày sừng, cắt tỉa quá mạnh có thể làm đau tăng rất nhiều, các mụn nước nên được chọc thủng bằng kim vô trùng sau đó 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, nạng hoặc ngồi xe lăn

- Chăm sóc tay: sử dụng găng tay thoáng, mềm, sử dụng chiếc bấm móng tay kiểu bào mòn, không gây áp lực lên móng.

- Vệ sinh lưỡi: vệ sinh răng miệng, dùng bàn chải mềm

- Chăm sóc da: bằng kem hoặc axit alpha-hydroxy hoặc chất làm mềm keratolytic.

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 (ure, axit lactic, axit salicylic hoặc propylene glycol).
- 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.
- Chứng tăng tiết mồ hôi được điều trị bằng nhôm clorua 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 cấy ghép tại vị trí lòng bàn chân.

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

1.2.1. 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 phỏng 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].

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].

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 như tiêm độc tố botulinum mang lại hiệu quả tốt [38], hoặc bằng kem sirolimus tại chỗ có sự cải thiện nhanh chóng của cơn đau [7].

Dày móng bẩm sinh là bệnh di truyền trội lặn 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 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 sau bài báo cáo trên thì các bác sĩ sẽ quan tâm hơn đến bệnh lý hiếm gặp này để chẩn đoán đúng 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 [49].

+ 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 [50], [51]. Loạn dưỡng móng là sự thay đổi của móng như hình thái, màu sắc của móng [52].

- 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, Hà Nội 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 mô tả cắt ngang

- 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

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

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

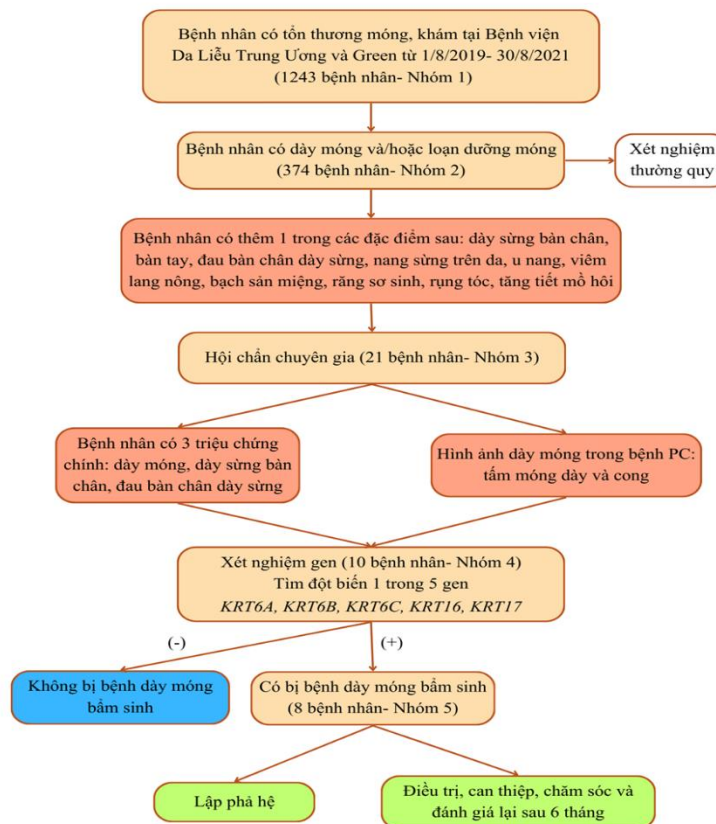
$Z_{1-\alpha/2}$: giá trị Z thu được từ bảng Z tương ứng với giá trị α được chọn.

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

- 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

Một số tiêu chuẩn đánh giá các chỉ số, biến số:

- 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].

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 |

- Sự thay đổi các triệu chứng:

+ 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.

- 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 [57].

- Thang đo điểm đau của trẻ em: sử dụng thang đo Wong-Baker Faces Pain Rating Scale (WBFPRS) (0-10) [56], [61].

2.2.5. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

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

- Soi trực tiếp móng

- 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) [30].

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

- Bước 2: Tách genomic DNA từ nước bọt bảo quản trong kit sử dụng quy trình của QIAamp DNA mini kit.

- Bước 3: Phân tích từng exon của gen Keratin

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

- Bước 4: So sánh ngân hàng gen trực tuyến để tìm đột biến

2.2.6. Xử lý số liệu

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

2.2.7. 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.

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

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Xác định 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.

3.1.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

- 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: 27,5%, 38,2%, 34,3%
- Tỷ lệ nhóm bệnh nhân nữ cao hơn nhóm bệnh nhân nam 52,9% và 47,1%.

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.

- Có 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%).

3.1.2. Tỷ lệ dày móng ở trẻ em

- Số trẻ đến khám tại bệnh viện Da liễu Trung Ương và bệnh viện quốc tế Green từ 1/8/2019 đến 31/8/2021 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.
- 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%

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%.

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

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 | - |

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. 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.

- Có 4 bệnh nhân đã từng xử lý ngoại khoa móng tay và 2 bệnh nhân đã từng xử lý ngoại khoa móng chân.

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

3.2.2. Kiểu gen của bệnh nhân dày móng bẩm sinh

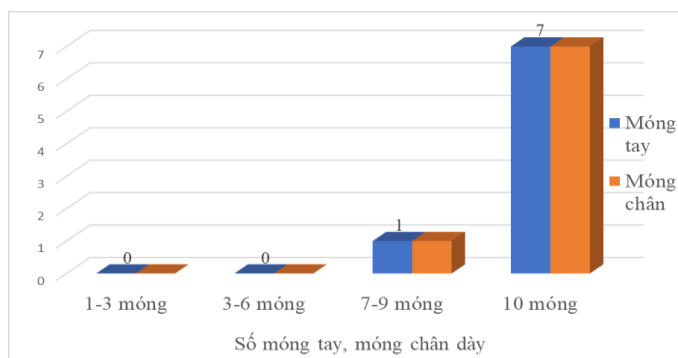
Bảng 3.13: Kiểu gen của bệnh nhân dày móng bẩm sinh

| 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



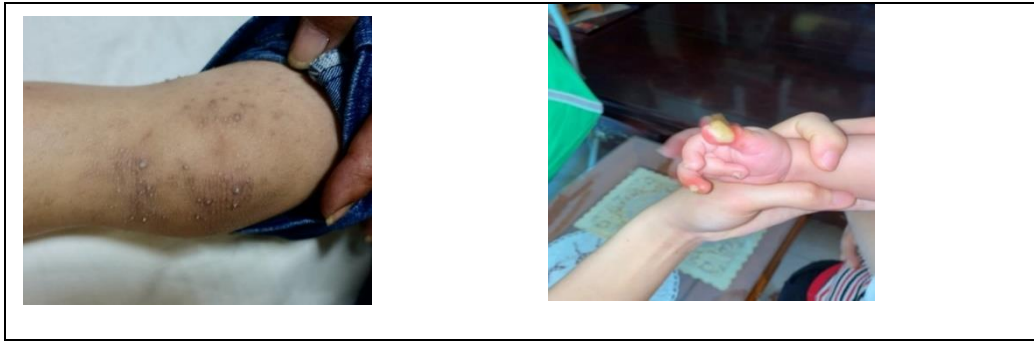
Hình 3.4: Kiểu hình dày móng tay, móng chân của bệnh nhân dày móng bẩm sinh

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

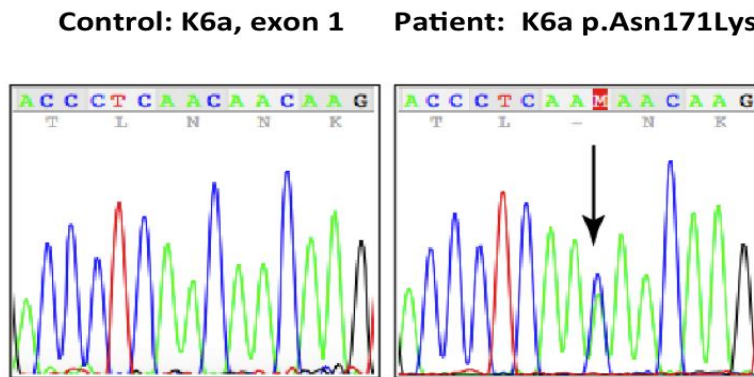
- 8 bệnh nhân có biểu hiện dày sừng bàn chân, đau lòng bàn chân, bạch sản miệng, tăng sừng nang lông và có 1/8 bệnh nhân có răng lúc mới sinh.
- Các bệnh nhân hầu hết đã từng có biểu hiện nứt, ngứa, phỏng và chai bàn chân. Hiện tại, có 3/8 bệnh nhân vẫn có các biểu hiện đó và triệu chứng chai bàn chân có ở tất cả các bệnh nhân.
- 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.

3.2.4. Hình ảnh bệnh nhân





Hình 3.6-3.10.: Hình ảnh một số biểu hiện lâm sàng điển hình của bệnh nhân



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.

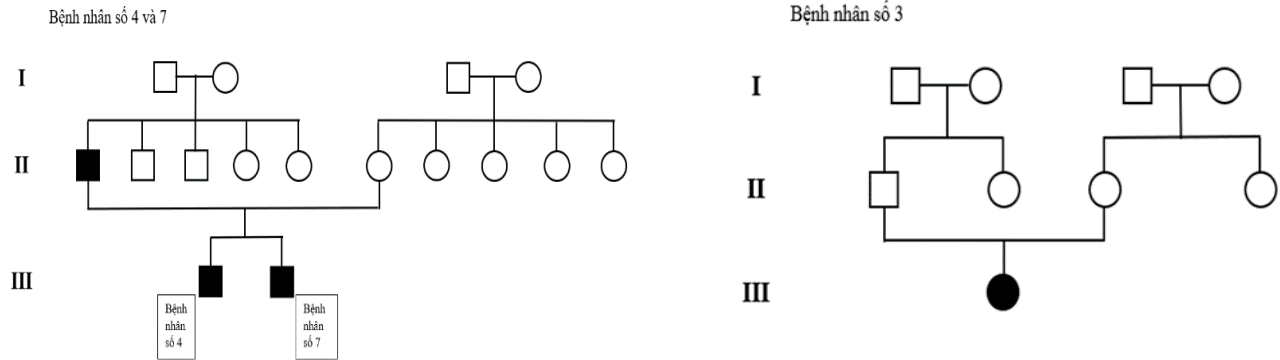
3.2.5. Mối liên quan kiểu gen và kiểu hình của các bệnh nhân

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 bấm sinh



Hình 3.17: Sơ đồ phả hệ gia đình số 4, 7 và gia đình số 3

Nhận xét: phả hệ gia đình số 3 gợi ý đột biến mới trong gia đình, phả hệ gia đình số 4, 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 bấm sinh trong 6 tháng.

- 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 $p < 0,05$.

-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 phỏng 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.

Bảng 3.21: Sự thay đổi tần suất chăm sóc móng và bàn chân trước và sau điều trị của bệnh nhân dày móng bấm 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 3.31: 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 mua sắm, công việc nhà, làm vườn | 1,0 (1,0-1,75) | 1,0 (0,25-1,0) | >0,05 |
| Số lần đau bàn chân ảnh hưởng đến hoạt động xã hội và giải trí trong tuần | 1,5 (1,0-2,0) | 1,0 (0,25-1,75) | >0,05 |
| 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 bẩm 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 bẩm 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

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 Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Theo tuổi: số bệnh nhân 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].

Theo giới: tỷ lệ bệnh nhân nữ chiếm 52,9%, bệnh nhân nam là 47,1%. 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.

Theo đặc điểm lâm sàng: 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 kĩ các biểu hiện lâm sàng và khám kĩ càng để nhận định hai dấu hiệu này. Theo tác giả Nguyễn Minh Hoàng 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* [68]. Như vậy, kết quả của chúng tôi khá tương đồng với hai tác giả trên.

Theo xét nghiệm máu: 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 mũ 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.

Theo kết quả soi nấm móng: 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.

4.1.2 Tỷ lệ trẻ dày móng

Tỷ lệ trẻ dày móng và/hoặc loạn dưỡng móng: kết quả nghiên cứu trong bảng 3.6 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 tẩm 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 [65].

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 3.7 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% [72], khoảng 90% nấm móng chân và 75% nấm móng tay là do nấm *dermatophytes* gây ra,

đặc biệt là *Trichophyton mentagrophytes* và *Trichophyton rubru*. 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 [26].

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. 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 bệnh nhân. Trong 8 bệnh nhân PC của nghiên cứu có 3 bệnh nhân nữ và 5 bệnh nhân nam tỷ lệ 1/1,67. 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].

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. 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. 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 [73].

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). Như vậy, triệu chứng này xuất hiện đồng thời vào thời điểm trẻ bắt đầu tập đi hoặc đã đi nhanh. Khi đó, trọng lực của cơ thể cùng với sự tiếp xúc của bàn chân và mặt đất bắt đầu tăng lên thì triệu chứng này cũng tăng lên. 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]. 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].

4.2.2 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 miễn phí. Theo kết quả tại bảng 3.14 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 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 [74].

Smith và cộng sự đã có bài báo về sơ cơ di truyền của PC vào năm 2005 [74]. 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 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 [27]. 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) [27]. 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].

Năm 2014, nhóm nghiên cứu của N.J. Wilson, 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 [21]. 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 nổi 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.

Như vậy, đột biến PC do ĐB 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.

4.2.3. Kiểu hình của bệnh nhân dày móng bẩm sinh.

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 [77]. 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]. 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]. 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 [19]. Bên cạnh triệu chứng dày móng tay, móng chân, sự thay đổi màu móng cũng được nhắc đến trong các báo cáo. 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 [19].

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 3.16).

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 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. 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]. Kiểu hình chông 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 [30].

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 ($p < 0,05$) [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].

Răng bẩm 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]. 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 [78].

4.2.4 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 [81]. 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].

4.2.5 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. 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% [21], [27].

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 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. Kết quả bảng 3.20 cũng chỉ ra rằng, số trẻ bị nhiễm trùng, bạch sản miệng, đau bàn chân hoặc phát sinh vấn đề khác vào mùa đông (tháng 10,11,12) ít hơn các tháng mùa thu, mùa hè. 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].

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.

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

Từ bảng số 3.21 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 khuyến khích 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.

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. 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 sụn dày, phát triển trên các điểm chịu áp lực của bề mặt bàn chân. Phồng rộp lòng bàn chân, cùng với đau kèm theo, là một đặc điểm chung của PC [80]. 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]. 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].

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 là 30,0.

Có 8 bệnh nhân dày móng bẩm sinh được chẩn đoán xác định nhờ phân tích ĐB gen Keratin.

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. Những đột biến này dẫn đến mất Asparagine hoặc biến đổi Asparagine → Lysine hoặc Arginine → Proline hoặc mất Serine.

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

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

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.

Chỉ số thang điểm đau của bệnh nhân là 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 giữa bệnh nhân và người xung quanh ($p < 0,05$).

KIẾN NGHỊ

1. Các bệnh nhân có biểu hiện dày móng xuất hiện sớm nên được phân tích gen để chẩn đoán chính xác bệnh.
2. Cần quan tâm hơn và tư vấn di truyền đến các bệnh nhân mắc các bệnh lý di truyền hiếm gặp để nâng cao chất lượng cuộc sống của họ.
3. Cần phát triển hệ thống phân tích gen keratin từ genomic DNA tại trường Đại học Y Dược Hải Phòng để không lệ thuộc vào nước ngoài và rút ngắn được thời gian chẩn đoán.

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. Chinazzo M., Lorette G., Baran R., et al. (2017). Nail features in healthy term newborns: a single-centre observational study of 52 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31(2), 371–375.
12. Chiaverini C., Bourrat E., Mazereeuw-Hautier J., et al. (2017). [Hereditary epidermolysis bullosa: French national guidelines (PNDS) for diagnosis and treatment]. *Ann Dermatol Venereol*, 144(1), 6–35.
13. Catalfo P., Musumeci M.L., Lacarrubba F., et al. (2018). Congenital Malalignment of the Great Toenails: A Review. *SAD*, 4(4), 230–235.
14. Hinkamp C.A., Shah N.H., Holland N., et al. (2018). Recurrent blistering distal dactylitis due to *Staphylococcus aureus* in an immunocompetent elderly woman. *BMJ Case Rep*, 2018.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Durland J. and Ahmadian-Moghadam H. (2022). *Genetics, Mutagenesis*. StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 1–23.
24. Brown T.A. (2002). Chapter 14: Mutation, Repair and Recombination. *Genomes*. 2 edition. 2, Wiley-Liss.
25. Miles B. and Tadi P. (2022). *Genetics, Somatic Mutation*. StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
26. Wu T.T., Eldirany S.A., Bunick C.G., et al. (2021). Genotype-structure-phenotype correlations in pachyonychia congenita patients. *J Invest Dermatol*, 141(12), 2876–2884.e4.
27. 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.
28. Craufurd D., MacLeod R., Frontali M., et al. (2015). Diagnostic genetic testing for Huntington’s disease. *Practical Neurology*, 15(1), 80–84.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Gupta A.K., Stec N., Summerbell R.C., et al. (2020). Onychomycosis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 34(9), 1972–1990.
33. Bardhan A., Bruckner-Tuderman L., Chapple I.L.C., et al. (2020). Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers*, 6(1), 78.
34. 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.
35. 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.
36. Ko D. and Lipner S.R. (2018). Onychogryphosis: Case Report and Review of the Literature. *Skin Appendage Disord*, 4(4), 326–330.

37. Duchatelet S. and Hovnanian A. (2015). Olmsted syndrome: clinical, molecular and therapeutic aspects. *Orphanet J Rare Dis*, 10, 33.
38. Pan B., Byrnes K., Schwartz M., et al. (2016). Peripheral neuropathic changes in pachyonychia congenita. *Pain*, 157(12), 2843–2853.
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. Vũ Văn Quang, Chu Thị Hà (2018). Nhân hai trường hợp bị bệnh dày móng bẩm sinh tại khoa Nhi, Bệnh viện Quốc tế Green. *Tạp chí Y học Thực hành*, 8(1077), 16–20.
48. 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.
49. Quốc Hội (2016). *Pháp luật Việt Nam. Luật trẻ em năm 2016 số 102/2016/QH13. Điều 1. 1–42.*
50. Tosti A. and Piraccini B.M. (2014). *Changes of the Nail Shape and Size. Nail Disorder.* Springer, Italy, 12–14.
51. Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrest, Amy S. Paller, David J. Leffell, Klaus Wolff A. and Piraccini B.M. (2012). Chapter 89. *Biology of Nails and Nail Disorders. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8, The McGraw-Hill Companies, New York, NY.*
52. Richard K. Scher and C Ralph Daniel (2005). *Nail signs and symptoms. Nails. third, Elsevier Saunders, USA, 1–6.*
53. 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.

54. 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.
55. Lo S.F. (2011). Reference Intervals for Laboratory Tests and Procedures. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Elsevier, 2466-2466.e16.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. World Health Organization (2011), Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*, .
60. 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 kỉ 90-thế kỉ XX. Nhà xuất bản Y học, 79–89.
61. 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.
62. Starace M., Alessandrini A., and Piraccini B.M. (2018). Nail Disorders in Children. *Skin Appendage Disord*, 4(4), 217–229.
63. Anjaneyan G. and Kaliyadan F. (2020). Blistering Distal Dactylitis. *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 1–10.
64. 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.
65. Wollina U., Nenoff P., Haroske G., et al. (2016). The Diagnosis and Treatment of Nail Disorders. *Dtsch Arztebl Int*, 113(29–30), 509–518.
66. Wagner G. and Sachse M.M. (2012). Congenital malalignment of the big toe nail. *J Dtsch Dermatol Ges*, 10(5), 326–330.
67. 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.
68. Nguyễn Minh Hùng (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.
69. Singal A. and Bisherwal K. (2019). Disorders of nail in infants and children. *Indian Journal of Paediatric Dermatology*, 20(2), 101.
70. 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.

71. 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.
72. Solís-Arias M.P. and García-Romero M.T. (2017). Onychomycosis in children. A review. *Int J Dermatol*, 56(2), 123–130.
73. 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.
74. Smith F.J.D., Liao H., Cassidy A.J., et al. (2005). The genetic basis of pachyonychia congenita. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 10(1), 21–30.
75. Jiráková A., Rajska L., Rob F., et al. (2015). First case of pachyonychia congenita in the Czech Republic. *Dermatol Ther*, 28(1), 10–12.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Steele L., Schwartz J., Hansen C.D., et al. (2021). Prevalence and Characterization of Itch in Pachyonychia Congenita. *JAMA Dermatology*, 157(11), 1378–1380.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Mandelbaum M., Chao J.W., and Rogers G.F. (2017). Pachyonychia Congenita in a Toddler. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 5(5).
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.

