

BỆNH DA VÂY CÁ THỂ PHIẾN MỎNG LIÊN QUAN ĐẾN BIẾN THỂ MỚI TRÊN GEN *TGM1*

Nguyễn Phương Mai^{1,2,✉}, Đoàn Thị Kim Phượng^{1,2}, Nguyễn Thị Minh Ngọc²
Hoàng Thị Ngọc Lan¹, Lương Thị Lan Anh^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

*Da vây cá thể phiến mỏng là thể phổ biến nhất của da vây cá bẩm sinh di truyền lặn, với tỉ lệ mắc bệnh khoảng 1/300.000 trẻ sinh sống. Các biến thể gen *TGM1* là nguyên nhân chính của bệnh lý này. Nghiên cứu của chúng tôi báo cáo trường hợp biến thể đồng hợp tử phức trên gen *TGM1*: biến thể hiếm c.167C>T và biến thể mới c.653G>T ở một gia đình có hai con có biểu hiện da vây cá, sử dụng phương pháp Giải trình tự thế hệ mới, kiểm chứng lại bằng giải trình tự gen trực tiếp Sanger. Khả năng gây bệnh của các biến thể được phân tích dựa trên các tiêu chí của ACMG/AMP/Clingen SVI và bằng một số công cụ tin sinh. Chúng tôi kết luận biến thể đồng hợp tử c.653G>T là nguyên nhân gây bệnh da vây cá trong gia đình trên, đây là biến thể mới chưa được ghi nhận trên y văn. Nghiên cứu đóng góp thêm dữ liệu về biến thể gen *TGM1* trong quần thể người bệnh da vây cá ở Việt Nam, từ đó là cơ sở quyết định cho chẩn đoán, tư vấn di truyền và quản lý người bệnh.*

Từ khoá: Da vây cá bẩm sinh, gen *TGM1*, da vây cá thể phiến.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh da vây cá bẩm sinh di truyền lặn (Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis-ARCI) là một rối loạn tổn thương da suốt đời, đặc trưng bởi các tổn thương tróc vảy và ban đỏ trên da ở các mức độ khác nhau. Phần lớn trẻ mắc ARCI sinh ra có một lớp màng keo trong suốt bao quanh da, do sự quá sản lớp sừng. Tình trạng này gọi là “Collondion baby”.¹ Ở thể ARCI nặng nề nhất là da vây cá thể chú hề (Harlequin ichthyosis), trẻ khi mới sinh có một lớp màng dày, tróc vảy bao quanh ảnh hưởng đến hô hấp và cử động của trẻ, ở thể này trẻ có nguy cơ tử vong ngay sau sinh.^{2,3} Sau đó, khi trẻ lớn, lớp màng keo dần thay thế bởi lớp vảy da, tùy theo các thể phụ của ARCI, các đặc điểm tổn thương trên da là khác nhau. Ở da vây

cá thể phiến mỏng (Lamellar Ichthyosis -LI), lớp vảy có màu nâu sẫm, thô, lan rộng không kèm đỏ da hoặc đỏ da tối thiểu.¹

Da vây cá thể phiến mỏng (Lamellar ichthyosis-LI) là thể phụ thường gặp nhất của da vây cá bẩm sinh di truyền lặn. Có ít nhất 8 gen đã được chứng minh có liên quan tới da vây cá thể phiến mỏng: *TGM1*, *ABCA12*, *ALOXE3*, *ALOX12B*, *CERS3*, *CYP4F22*, *NIPAL4*/ *ICHTHYIN* và *PNPLA1*.⁴ Gen transglutaminase-1 (*TGM1*; OMIM 190195) nằm trên nhiễm sắc thể 14, chứa 15 exon, mã hóa 817 axit amin và biểu hiện TGase-1, là một enzyme liên kết màng xúc tác, phụ thuộc canxi, đóng vai trò quan trọng tham gia hình thành lớp vỏ sừng hóa biểu bì. TGase-1:

(i) hoạt động như một giàn giáo để tổ chức các lipid ngoại bào được tiết ra thành một màng mỏng liên tục làm trung gian cho chức năng hàng rào thẩm và ngăn ngừa mất nước;

(ii) tạo thành một rào cản cơ học để ngăn

Tác giả liên hệ: Nguyễn Phương Mai

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenphuongmai@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 27/02/2025

Ngày được chấp nhận: 14/03/2025

ngừa nhiễm trùng. Đột biến trên gen *TGM1* có thể dẫn đến thiếu hụt transglutaminase ở các mức độ khác nhau, làm suy yếu liên kết ngang protein và quá trình este hóa ceramide đặc hiệu biểu bì trong quá trình hình thành protein tế bào sừng và vỏ lipid, đồng thời phá vỡ cấu trúc da - chức năng rào cản.⁴

Bệnh da vảy cá thể phiến mỏng có thể được chẩn đoán dựa vào biểu hiện lâm sàng và khẳng định bằng xét nghiệm di truyền phân tử ở phần lớn các bệnh nhân. Trong trường hợp chưa phát hiện ra biến thể hoặc biến thể tìm được đang được phân loại là chưa rõ chức năng, xét nghiệm sinh thiết da có thể cung cấp thêm bằng chứng giúp cho việc đưa ra chẩn đoán.¹ Trong những năm gần đây, sự áp dụng rộng rãi của kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới (Next generation sequencing-NGS), đã giúp cho sự phát hiện các biến thể là nguyên nhân của bệnh da vảy cá bẩm sinh di truyền lặn tăng lên đáng kể.⁵

Nghiên cứu báo cáo trường hợp biến thể gây bệnh trên gen *TGM1*, được phát hiện trong gia đình có hai con có biểu hiện da vảy cá. Các biến thể tìm ra được phân loại theo tiêu chí của ACMG/AMP/Clingen SVI.⁶ Mục tiêu của nghiên cứu nhằm phân tích biến thể di truyền của ca lâm sàng da vảy cá, góp phần phân tích mối liên quan giữa biến thể và biểu hiện lâm sàng của bệnh.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Hai anh em trong một gia đình cùng có biểu hiện lâm sàng của bệnh da vảy cá bẩm sinh được đưa đến khám và tư vấn di truyền tại Trung tâm Di truyền lâm sàng, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Anh trai (III.3, hình 1), 18 tuổi.

- Tiền sử sinh sản: sinh non tháng lúc 32 tuần. Ngay sau sinh, trẻ có biểu hiện bệnh màng keo (Collodion baby).

- Biểu hiện sơ sinh: da căng bóng, lộn mí mắt.

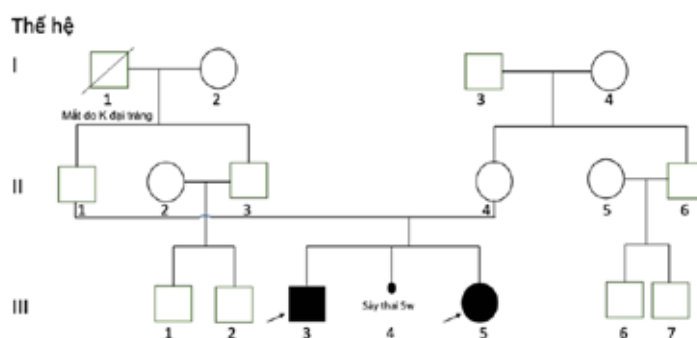
- Tiến triển: Sau đó vài tháng, trẻ biểu hiện da khô, nứt nẻ toàn thân, ngứa nhiều, gãi chảy máu. Mất liên tục chảy nước đỏ, điều trị bằng vaselin và vệ sinh da bằng khăn ẩm.

- Hiện tại: Người bệnh biểu hiện da khô nứt nẻ nghiêm trọng toàn thân, rụng tóc thành mảng, dày sừng da lòng bàn tay, bàn chân.

- Kết quả giải phẫu bệnh mẫu mô da: hình ảnh mô bệnh học phù hợp với da vảy cá bẩm sinh: Thượng bì: Dày sừng, giảm nhẹ lớp hạt; Quá sản dạng vảy nén không đều; Trung bì: xâm nhập viêm bạch cầu đơn nhân quanh mạch.

Em gái (III.5, hình 1)

Trẻ nữ, 14 tuổi, tiền sử sinh non 32 tuần, có các đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh mẫu mô da tương tự anh trai. (Hình 2). Bố và mẹ của 2 anh em: không có các đặc điểm lâm sàng của bệnh da vảy cá.



Hình 1. Phả hệ của 03 thế hệ trong gia đình người bệnh

Các thể hệ được kí hiệu bằng các chữ số la mã (I, II, III). Các đối tượng trong một thể hệ được kí hiệu bằng chữ số thường (1,2...). Hình

vuông: Nam; Hình tròn: Nữ, Hình chấm: bào thai; Mũi tên: Người bệnh. Gạch chéo: đã mất

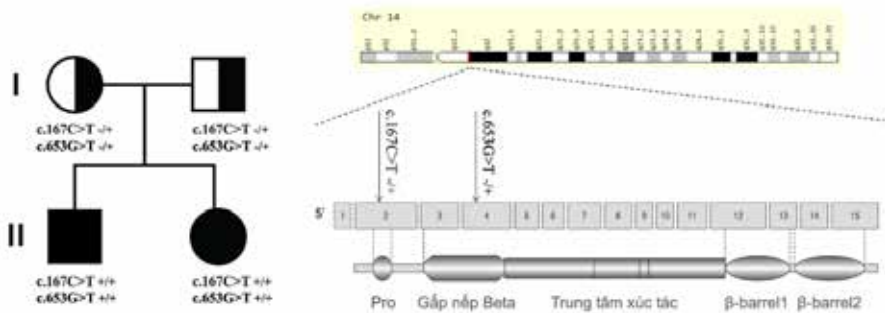


Hình 2. Đặc điểm lâm sàng của người bệnh

A, B, C: Quá sản lớp sừng, da khô tróc vảy nghiêm trọng ở mặt và tay người bệnh

Gia đình được tư vấn xét nghiệm Giải trình tự hệ gen mã hoá (Whole exom sequencing - WES) cho hai trẻ bệnh. Kết quả phát hiện biến thể đồng hợp tử phức trên gen *TGM1*, đó là biến thể: NM_000359.3:c.653G>T (p.Gly218Val), chưa được báo cáo trên dữ liệu biến thể lâm sàng của viện sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ (Clinvar) và biến thể NM_000359.3:c.167C>T (p.Ala56Val), được phân loại chưa đồng nhất trên Clinvar (2 báo cáo chưa rõ chức năng,

một báo cáo có thể lành tính, một báo cáo lành tính). (Bảng 1). Sự phân ly của các biến thể di truyền ở người bệnh và các thành viên trong gia đình người bệnh (bố, mẹ) được kiểm chứng lại bằng phương pháp giải trình tự Sanger. Kết quả cho thấy biến thể ở dạng đồng hợp tử phức c.167C>T(p.Ala56Val) và c.653G>T(p.Gly218Val) của hai anh em được di truyền từ bố và mẹ, cả hai được phát hiện mang biến thể dị hợp tử phức c.167C>T và c.653G>T (Hình 2).



Hình 3. Các biến thể trên gen *TGM1* được phát hiện ở gia đình người bệnh và sự phân ly biến thể trong gia đình

*Trái: Sự phân ly biến thể gen *TGM1* trong gia đình, Phải: Vị trí của gen *TGM1* trên NST số 14 – vị trí biến thể trên gen *TGM1* - các tiểu phần của protein Glutamine gamma-glutamyltransferase K được mã hoá tương ứng bởi các exon của gen *TGM1**

Các biến thể được tìm ra trên gen *TGM1* được tiến hành phân tích khả năng gây bệnh theo hướng dẫn của Hiệp hội Di truyền Y khoa hoa kì ACMG/AMP/Clingen SVI và dự đoán ảnh

hưởng gây bệnh bằng các công cụ tin sinh. Kết quả biến thể c.167C>T được phân loại Lành tính và biến thể c.653G>T được phân loại Gây bệnh (Bảng 2).

Bảng 1. Biến thể đồng hợp tử phức trên gen *TGM1* được phát hiện trên người bệnh da vảy cá

Gen <i>TGM1</i>	Biến thể sai nghĩa (missense)	Vị trí*	Di truyền	Kiểu gen	Phân loại**	Phân loại theo tiêu chí ACMG/AMP/Clingen SVI	dbSNP142_ID
1	NM_000359.3: c.653G>T (p.Gly218Val)	chr14: 24260554 Exon 4	Lặn	Đồng hợp tử	NA	Gây bệnh (PM5; PM2; PP3; PP1; PP4; PM3_ supporting)	-
2	NM_000359.3: c.167C>T (p.Ala56Val)	chr14: 24260554 Exon 2	Lặn	Đồng hợp tử	Conflict	Lành tính (BS1; BS2; BP4; PP1; PP4; PM3_ supporting)	rs147479810

*Vị trí biến thể được xác định trên nhiễm sắc thể và trên vị trí exon (đoạn mã hóa) của gen *TGM1*; ch: chromosome; ** Phân loại theo ClinVar: Hệ thống dữ liệu biến thể lâm sàng liên quan tới bệnh tật được thống kê bởi Viện sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ; P/LP: Pathogenic/Likely Pathogenic: Gây bệnh/Có khả năng gây bệnh; NA: biến thể chưa được báo cáo trên ClinVar.

dbSNP1: Cơ sở dữ liệu đa hình về nucleotide đơn là một kho lưu trữ công khai miễn phí về sự biến đổi gen trong và giữa các loài khác nhau do Trung tâm Thông tin Công nghệ Sinh học Quốc gia Hoa Kỳ phối hợp với Viện Nghiên cứu Bộ gen Người Quốc gia Hoa Kỳ phát triển và lưu trữ

PM5, PM2, PP3, PP1, PP4: Các tiêu chí gây bệnh; BS1, BS2: Các tiêu chí lành tính theo phân loại ACMG/AMP/Clingen SVI

Kết quả phân tích ảnh hưởng của các biến thể thay thế đơn nucleotide c.167C>T, c.653G>T trên gen *TGM1* bằng các công cụ tin sinh cho thấy biến thể c.653G>T (p.Gly218Val) được dự đoán có thể gây hại hoặc gây bệnh bởi các công cụ tin sinh như REVEL, MetaRNN, Mutation Taster, SIFT... trong khi biến thể c.167C>T(p.Ala56Val) được dự đoán lành tính hoặc có thể lành tính bằng các công cụ trên (Bảng 2).

Bảng 2. Phân tích tiềm năng gây bệnh của các biến thể trên gen *TGM1* của đối tượng bằng các công cụ tin sinh

Công cụ tin sinh	c.167C>T(p.Ala56Val)	c.653G>T(p.Gly218Val)
	Dự đoán (Điểm)	Dự đoán (Điểm)
REVEL	Gây bệnh (0,951)	Lành tính trung bình (0,326)

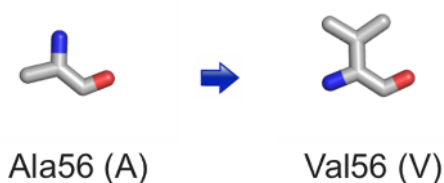
Công cụ tin sinh	c.167C>T(p.Ala56Val)	c.653G>T(p.Gly218Val)
	Dự đoán (Điểm)	Dự đoán (Điểm)
MetaRNN	Gây bệnh (0,9946)	Lành tính rất mạnh (0,003517)
BayesDel addAF	Gây bệnh (0,5206)	Lành tính mạnh (-0,3545)
DEOGEN2	Gây bệnh (0,9742)	Lành tính (0,0333)
Mutation Taster	Chưa chắc chắn (1,1)	Chưa chắc chắn (0,999)
Mutation Assessor	Ảnh hưởng TB (3,13)	Lành tính trung bình (0)
PROVEAN	Gây bệnh(-8,22)	Lành tính (-0,34)
SIFT	Gây hại (0,001)	Lành tính trung bình (0,2)

Kết quả phân tích điểm bảo tồn loài của biến thể c.167C>T cho thấy tính bảo tồn loài thấp, trong khi đó đối với biến thể c.653G>T, tính bảo tồn loài cao. (Bảng 3)

Bảng 3. Phân tích tính bảo tồn giống loài của các biến thể trên gen TGM của đối tượng bằng các công cụ tin sinh

Công cụ tin sinh	c.167C>T(p.Ala56Val)	c.653G>T(p.Gly218Val)
	Điểm bảo tồn	Điểm bảo tồn
PhastCons100way	0,000	1,000
PhyloP100way	-0,729	5,991

Biến thể c.167C>T làm biến đổi acid amin Alanin thành Valine ở vị trí 56/818 của protein Glutamine gamma-glutamyltransferase K. Alanin có chuỗi bên không vòng (chỉ bao gồm C và H), do đó có tính kỵ nước. Biến thể làm biến đổi Alanin thành Valin là một acid amin cũng có chuỗi bên không vòng và kỵ nước (Hình 4).



Hình 4. Biến đổi protein của biến thể c.167C>T

Biến thể c.653G>T làm biến đổi acid amin Glycin thành Valine ở vị trí 218/818 của protein Glutamine gamma-glutamyltransferase K. Glycin không có chuỗi bên, do đó tăng tính linh động của protein ở vị trí này. Biến thể làm biến đổi Glycin thành Valin là một acid amin có chuỗi bên không vòng (chỉ bao gồm C và H), do đó có tính kỵ nước (Hình 5).



Hình 5. Biến đổi protein của biến thể c.653G>T

III. BÀN LUẬN

Da vảy cá bẩm sinh là một bệnh di truyền hiếm gặp với kiểu hình đa dạng, có thể di truyền theo kiểu trội hoặc lặn. Trong đó, da vảy cá thể phẩn phẳng (LI) là thể phổ biến nhất của da vảy cá bẩm sinh di truyền lặn, thường liên quan đến đột biến trên gen *TGM1*.

Trong trường hợp ca bệnh trên, hai người bệnh có các đặc điểm lâm sàng của bệnh da vảy cá và có yếu tố gia đình do đây là 2 anh em ruột trong một gia đình nên chẩn đoán hướng tới bệnh da vảy cá bẩm sinh. Để xác định chẩn đoán, cùng với các thăm khám lâm sàng, xét nghiệm sinh thiết da, cần xét nghiệm di truyền.

Do bệnh da vảy cá liên quan đến nhiều gen với kiểu hình đa dạng, chúng tôi chỉ định xét nghiệm giải trình tự thể hệ mới hệ gen mã hoá (WES) để xác định nguyên nhân di truyền. Kết quả phát hiện biến thể đồng hợp tử phức trên gen *TGM1*: c.167C>T và c.653G>T, trong đó biến thể c.653G>T là biến thể mới chưa được báo cáo trên cơ sở dữ liệu Clinvar và y văn. Kết quả xét nghiệm giải trình tự Sanger khẳng định lại biến thể đồng hợp tử phức c.167C>T và c.653G>T ở cả hai anh em bị bệnh di truyền từ bố và mẹ cùng mang biến thể dị hợp tử phức c.167C>T và c.653G>T trên gen *TGM1*.

Sau đó, chúng tôi tiến hành đánh giá khả năng gây bệnh của hai biến thể trên bằng một số phần mềm tin sinh cũng như phân tích biến đổi protein do biến thể gây ra, đồng thời phân loại biến thể dựa trên các tiêu chí của ACMG/AMP/Clingen SVI.

Hai anh em có biến thể đồng hợp tử phức trên gen *TGM1*, di truyền từ bố và mẹ (Bố và mẹ mang biến thể dị hợp tử phức). Trong khi bệnh da vảy cá bẩm sinh có quy luật di truyền lặn, bố mẹ của hai đối tượng có kiểu hình bình thường, khả năng có một biến thể đồng hợp tử là nguyên nhân chính của bệnh và một biến thể lành tính (không gây ảnh hưởng đến chức năng

của protein *TGM1*).

Sau khi phân loại các biến thể dựa trên hướng dẫn của ACMG/AMP/Clingen SVI và phân tích khả năng gây bệnh của biến thể bằng các công cụ tin sinh, biến thể c.653G>T được xác định là biến thể gây bệnh và biến thể c.167C>T là biến thể lành tính, điều này khẳng định c.653G>T là nguyên nhân chính gây bệnh da vảy cá trong gia đình nghiên cứu.

Da vảy cá bẩm sinh bao gồm nhiều thể bệnh với các đặc điểm lâm sàng rất đa dạng. Hai anh em trong trường hợp bệnh trên có các triệu chứng lâm sàng điển hình của bệnh da vảy cá di truyền lặn thể phẩn phẳng, bao gồm: biểu hiện bệnh màng keo ở sơ sinh: da có màu sáng căng và bóng giống như keo khô, mí mắt lộn ra ngoài, tai co rúm lại. Triệu chứng của bệnh màng keo giảm dần sau khi trẻ được 3 - 4 tháng và khỏi gần như hoàn toàn khi trẻ 2 tuổi. Hiện nay, hai người bệnh có biểu hiện quá sản lớp sừng da toàn thân, dày sừng lòng bàn tay, bàn chân. Người bệnh có tình trạng khô da nghiêm trọng, da đóng thành nhiều lớp vảy màu nâu sẫm, bong tróc. Người bệnh có biểu hiện rụng tóc thành mảng. Người bệnh điều trị hàng ngày bằng thuốc bôi ngoài da từ sơ sinh. Người bệnh phát triển về thể chất, trí tuệ bình thường. Không có các biểu hiện bệnh lý ở các cơ quan ngoài da. Các biểu hiện trên da hiện tại không gây đau đớn hay ảnh hưởng đến khả năng học tập và sinh hoạt của người bệnh, tuy nhiên, chúng lại có tác động lớn tới thẩm mỹ. Nguyễn Phương Mai và cộng sự đã báo cáo trường hợp da vảy cá thể phẩn ở một gia đình do biến thể dị hợp tử phức c.943C>T và c.1046G>A, với các biểu hiện lâm sàng bao gồm bệnh màng keo khi sinh, sau đó bệnh lớp màng keo giảm dần và phát triển lớp vảy bong tróc màu nâu sạm khắp cơ thể, dày sừng lòng bàn tay lòng bàn chân, rụng tóc thành mảng, ngứa nhiều,

phát triển tâm thần vận động bình thường, khá tương đồng với trường hợp đối tượng trong trường hợp bệnh trên cũng như các ca bệnh da vảy cá thể phiến do biến thể trên gen *TGM1* đã được báo cáo trước đây.⁷ Các đặc điểm lâm sàng của các người bệnh da vảy cá tương tự với các đặc điểm của nhóm người bệnh ARCI ở Mỹ, Oman, Thụy Điển và Estonia, cũng có bệnh màng keo lúc mới sinh, sau đó được thay thế bằng sẹo hình đĩa dày màu nâu, với lộn mí mắt ngoài.⁸⁻¹⁰ Kiểu hình bệnh màng keo kết hợp lộn mí mắt ngoài được báo cáo ở 80-90% người bệnh có biến thể trên gen *TGM1*.^{11,12} Một nghiên cứu khác báo cáo rằng đặc điểm sẹo dày giúp phân biệt người bệnh có biến thể gen *TGM1* với các người bệnh da vảy cá mang biến thể ở các gen khác thường có sẹo mỏng.¹³ Tỷ lệ các triệu chứng bệnh màng keo, lộn da mí mắt cao gấp 4 lần ở các người bệnh ARCI do biến thể *TGM1* so với các gen gây bệnh da vảy cá khác.⁸

IV. KẾT LUẬN

Bằng kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới hệ gen mã hóa, kết hợp giải trình tự gen trực tiếp Sanger, nghiên cứu đã phát hiện đột biến gen *TGM1* ở người bệnh mắc da vảy cá. Đây là bệnh di truyền lặn, hai người bệnh là hai anh em ruột trong gia đình có kiểu gen đồng hợp tử phức (hai biến thể trên cùng 1 gen) trên gen *TGM1* (c.167C>T và c.653G>T), di truyền từ bố và mẹ cùng mang biến thể dị hợp tử phức, trong đó biến thể c.653G>T là một biến thể mới và là nguyên nhân gây bệnh chính trong gia đình. Nghiên cứu của chúng tôi bổ sung dữ liệu về biến thể gen *TGM1* trong quần thể người Việt, góp phần nâng cao hiệu quả chẩn đoán di truyền, tư vấn di truyền, và tầm soát bệnh da vảy cá bẩm sinh. Đồng thời, phát hiện này nhấn mạnh vai trò quan trọng của các phương pháp giải trình tự gen trong nghiên cứu và lâm sàng, giúp xác định nguyên nhân di truyền của các

bệnh di truyền hiếm gặp.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn Trung tâm Di truyền lâm sàng, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, các thầy cô và các quý đồng nghiệp tại Bộ môn Y Sinh học - Di truyền, Trường Đại học Y Hà Nội đã nhiệt tình giúp đỡ và hỗ trợ trong quá trình thực hiện nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010; 63(4): 607-641.
2. Rajpopat S, Moss C, Mellerio J, et al. Harlequin ichthyosis: a review of clinical and molecular findings in 45 cases. *Archives of dermatology*. 2011; 147(6): 681-686.
3. Glick JB, Craiglow BG, Choate KA, et al. Improved management of harlequin ichthyosis with advances in neonatal intensive care. *Pediatrics*. 2017; 139(1).
4. Zeng J, Shan B, Guo L, Lv S, Li F. Compound Heterozygous Mutations in *TGM1* Causing a Severe Form of Lamellar Ichthyosis: A Case Report. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2022: 583-588.
5. Diociaiuti A, Corbeddu M, Rossi S, et al. Cross-sectional study on autosomal recessive congenital ichthyoses: association of genotype with disease severity, phenotypic, and ultrastructural features in 74 Italian patients. *Dermatology*. 2024; 240(3): 397-413.
6. Harrison SM, Biesecker LG, Rehm HL. Overview of specifications to the ACMG/AMP variant interpretation guidelines. *Current protocols in human genetics*. 2019; 103(1): e93.
7. Nguyễn Phương Mai, Đoàn Thị Kim

Phượng, Nguyễn Thị Minh Ngọc, Hoàng Thị Ngọc Lan, Lương Thị Lan Anh. Bệnh Da vảy cá bẩm sinh di truyền lặn liên quan đến biến thể dị hợp tử phức trên gen TGM-1. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2023 Tập 528 (Tháng 7 - Số chuyên đề). 2023;159-167.

8. Farasat S, Wei M-H, Herman M, et al. Novel transglutaminase-1 mutations and genotype–phenotype investigations of 104 patients with autosomal recessive congenital ichthyosis in the USA. *Journal of medical genetics*. 2009; 46(2): 103-111.

9. Gånemo A, Pigg M, Virtanen M, et al. Autosomal recessive congenital ichthyosis in Sweden and Estonia: clinical, genetic and ultrastructural findings in eighty-three patients. *Acta dermato-venereologica*. 2003; 83(1): 24-30.

10. Al-Naamani A, Al-Waily A, Al-Kindi M, Al-Awadi M, Al-Yahyaee SA. Transglutaminase-1 mutations in Omani families with lamellar ichthyosis. *Medical Principles and Practice*. 2013; 22(5): 438-443.

11. Pigg MH, Bygum A, Gånemo A, et al. Spectrum of autosomal recessive congenital ichthyosis in Scandinavia: clinical characteristics and novel and recurrent mutations in 132 patients. *Acta dermato-venereologica*. 2016; 96(7): 932-937.

12. Bourrat E, Blanchet-Bardon C, Derbois C, Cure S, Fischer J. Specific TGM1 mutation profiles in bathing suit and self-improving collodion ichthyoses: phenotypic and genotypic data from 9 patients with dynamic phenotypes of autosomal recessive congenital ichthyosis. *Archives of dermatology*. 2012; 148(10): 1191-1195.

13. Rodríguez-Pazos L, Ginarte M, Fachal L, Toribio J, Carracedo A, Vega A. Analysis of TGM1, ALOX12B, ALOXE3, NIPAL4 and CYP4F22 in autosomal recessive congenital ichthyosis from Galicia (NW Spain): evidence of founder effects. *British Journal of Dermatology*. 2011; 165(4): 906-911.

Summary

NOVEL VARIANT OF THE *TGM1* GENE IN ASSOCIATION WITH LAMELLAR ICHTHYOSIS

Lamellar ichthyosis (LI), the most common subtype of autosomal recessive congenital ichthyosis (ARCI), derives from homozygous and compound heterozygous mutations in the *TGM1* gene. In this study, we report a compound homozygous variant in two siblings with lamellar ichthyosis, specifically c.167C>T and c.653G>T, identified through next-generation sequencing (NGS) and validated by Sanger sequencing. We then classified the variants according to the ACMG/AMP/Clingen SVI criteria and predicted their impact on protein function using multiple in-silico algorithms. The novel variant, c.653G>T was proven to be the cause of LI in the family. This study adds valuable data regarding *TGM1* variants in the congenital ichthyosis population in Vietnam, providing a critical basis for diagnosis, genetic counseling, and patient management.

Keywords: Ichthyosis, *TGM1* gene, ARCI.