

# BÁO CÁO CA BỆNH: HỒNG CẦU NHỎ HÌNH CẦU DI TRUYỀN DO MẤT ĐOẠN LỚN 1,1MB VÙNG 14Q23.2-Q23.3 BAO GỒM GENE SPTB

Hồ Thị Anh Thu<sup>1</sup>, Võ Nhật Vương<sup>1</sup>, Đoàn Ngọc Quỳnh Trâm<sup>1</sup>,  
Huỳnh Bảo Toàn<sup>1</sup>, Lê Thị Hiền<sup>1</sup>, Lê Thị Thu Hà<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

Hồng cầu nhỏ hình cầu di truyền (Hereditary Spherocytosis - HS) là nguyên nhân phổ biến gây thiếu máu huyết tán bẩm sinh. Bệnh thường do đột biến điểm hoặc biến thể nhỏ trong các gen mã hóa protein màng hồng cầu. Chưa có nhiều báo cáo về HS do mất đoạn lớn chứa gen SPTB. Chúng tôi báo cáo trường hợp bệnh nhi nam 10 tuổi, tiền sử gia đình chưa phát hiện liên quan, biểu hiện thiếu máu tan máu mạn tính, lách to độ III, siêu âm có bùn túi mật, phết máu ngoại vi cho thấy nhiều hồng cầu hình cầu. Giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) tập trung phân tích vùng mã hóa (exon) của khoảng 4,503 gen, phát hiện mất đoạn lớn 1,1 Mb 14q23.2-q23.3 (bao gồm gen SPTB - nguyên nhân gây HS, SYNE2, MTHFD1, MAX). Theo hiểu biết của chúng tôi, đây là trường hợp đầu tiên ở Việt Nam và thứ tư trên thế giới về HS do mất đoạn lớn bao gồm gen SPTB. Khác với các ca bệnh trước đây, bệnh nhi này chỉ biểu hiện HS đơn thuần mà không kèm theo các rối loạn phát triển thần kinh. Ca bệnh nhấn mạnh vai trò xét nghiệm di truyền toàn diện trong chẩn đoán thiếu máu huyết tán chưa rõ nguyên nhân. **Từ khóa:** SPTB, thiếu máu tán huyết bẩm sinh, mất đoạn lớn, CNV, NGS, tư vấn di truyền.

## SUMMARY

### CASE REPORT: HEREDITARY SPHEROCYTOSIS DUE TO A LARGE 1.1-MB DELETION AT 14q23.2-q23.3 ENCOMPASSING THE SPTB GENE

Hereditary spherocytosis (HS) is a common cause of congenital hemolytic anemia. The disorder is usually attributable to point mutations or small variants in genes encoding red-cell membrane proteins. Only a few cases of HS resulting from large deletions encompassing the SPTB gene have been reported. We describe a 10-year-old boy with no relevant family history who presented with chronic hemolytic anemia, splenomegaly grade III, gallbladder sludge on ultrasound, and numerous spherocytes on peripheral blood smear. Targeted next-generation sequencing (NGS) of the coding regions (exons) of about 4,503 genes revealed a 1.1 Mb deletion at 14q23.2-q23.3 including SPTB - the causative gene for HS - as well as SYNE2, MTHFD1, and MAX. To our knowledge, this is the first case reported in Vietnam and the fourth worldwide of HS caused by a large deletion involving SPTB. Unlike previously published cases, the patient

manifested isolated HS without neurodevelopmental abnormalities. This case highlights the importance of comprehensive genetic testing in the diagnostic work-up of unexplained hemolytic anemia.

**Keywords:** SPTB, congenital hemolytic anemia, large deletion, CNV, NGS, genetic counseling.

## I. GIỚI THIỆU

Hồng cầu nhỏ hình cầu di truyền (hereditary spherocytosis - HS) là bệnh lý di truyền phổ biến nhất trong nhóm thiếu máu tán huyết bẩm sinh không do miễn dịch ở trẻ em. Bệnh chủ yếu do các đột biến trội liên quan đến gen mã hóa các protein màng hồng cầu như ankyrin, band 3, protein 4.2, SPTB (beta-spectrin). Khoảng 20-30% trường hợp HS có nguyên nhân từ gen SPTB, mã hóa  $\beta$ -spectrin, một thành phần quan trọng trong khung xương hồng cầu, giúp duy trì hình dạng và độ đàn hồi của tế bào<sup>1</sup>.

Hầu hết các báo cáo trước đây tập trung vào đột biến điểm hoặc biến thể indel nhỏ; tuy nhiên, mất đoạn nhiều exon hoặc mất đoạn lớn trong SPTB ngày càng được ghi nhận nhờ xét nghiệm phân tích các biến thể số bản sao CNV (Copy Number Variation) trên nền tảng NGS<sup>1,2</sup>.

Trẻ mắc HS thường biểu hiện thiếu máu mạn tính, tăng hồng cầu lưới, tăng bilirubin gián tiếp và lách to. Phát hiện sớm biến thể gây bệnh giúp hỗ trợ chẩn đoán, định hướng theo dõi, can thiệp (truyền máu, cắt lách) và hỗ trợ tư vấn di truyền.

Chúng tôi báo cáo trường hợp đầu tiên tại Việt Nam về HS do mất đoạn lớn 14q23.2-q23.3 chứa gen SPTB, góp phần nâng cao hiểu biết về ứng dụng xét nghiệm di truyền trong chẩn đoán bệnh lý huyết học.

## II. TRÌNH BÀY CA BỆNH

Bệnh nhi nam 10 tuổi, thăm khám lần đầu tại bệnh viện chúng tôi để đánh giá thiếu máu mạn tính chưa rõ nguyên nhân. Trẻ sinh thường đủ tháng, cân nặng lúc sinh 3,1 kg, phát triển thể chất và tinh thần bình thường. Trẻ không ghi nhận truyền máu, vàng da sau sinh kéo dài, sỏi mật hay nhiễm trùng. Tiền sử gia đình không phát hiện bệnh lý liên quan như thiếu máu, vàng da, cắt lách.

Thăm khám lâm sàng ghi nhận: Da vàng nhẹ, niêm mạc nhạt, môi hồng nhạt; Biến dạng xương với trán nhỏ, răng hô nhẹ; Chiều cao bình thường theo tuổi: -0,92 SD; Cân nặng bình

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Nha Trang

Chịu trách nhiệm chính: Hồ Thị Anh Thu

Email: dr.hoanhtthu@gmail.com

Ngày nhận bài: 22.9.2025

Ngày phản biện khoa học: 22.10.2025

Ngày duyệt bài: 27.11.2025

thường theo tuổi:  $-0,72$  SD; Lách to độ III, chắc, không đau; Gan không to; Không phát hiện dị tật hình thái khác; Chức năng vận động và trí tuệ bình thường.

Kết quả xét nghiệm (Bảng 1): Bạch cầu 6.3 G/l, trung tính 49 %, lympho 37.7%, Hb 79 g/l, MCV 74,9 fL, MCHC 351.9 ng/mL, RDW 28,3 %, hồng cầu lưới 12%, bilirubin toàn phần 60,7  $\mu\text{mol/l}$ , trực tiếp 12,1  $\mu\text{mol/l}$ , gián tiếp 48,6  $\mu\text{mol/l}$ , chức năng gan thận, đông máu cơ bản bình thường, định lượng G6PD bình thường, điện di hemoglobin (HbA1: 93,4%, HbA2: 2,4%, HbF 4,2%), test coombs trực tiếp và gián tiếp âm tính. Xét nghiệm huyết đồ có nhiều hồng cầu hình cầu mất khoảng sáng trung tâm, bình sắc, nhỏ, đa dạng kích thước. Siêu âm bụng: Lách to (168x53x89 mm), túi mật chứa bùn, gan bình thường, mật không giãn.

Phương pháp giải trình tự gen thể hệ mới (NGS) bằng máy NextSeq-Illumina, tập trung phân tích vùng mã hóa (exon) của khoảng 4,503 gen liên quan đến các bệnh lý di truyền đã được xác định. Kết quả phát hiện mất đoạn dị hợp tử 1,1 Mb tại vùng 14q23.2–q23.3 (toạ độ chr14:64 033 282–65 133 282 theo hg38), bao gồm các gen: SPTB (gây bất thường màng hồng cầu), SYNE2, MTHFD1, MAX.

Chẩn đoán cuối cùng của bệnh nhân: Hồng cầu nhỏ hình cầu di truyền, thể nặng, do mất đoạn lớn 1,1 MB vùng 14q23.2–q23.3 chứa gene SPTB.

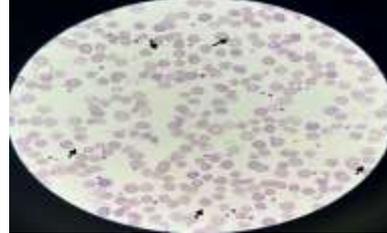
Kế hoạch theo dõi: Bệnh nhân sẽ được theo dõi chỉ định cắt lách khi tán huyết nặng, cường lách, có biến chứng sỏi mật, chậm tăng trưởng, hạn chế thể lực. Gia đình được giáo dục về nguy cơ nhiễm trùng sau cắt lách, dự phòng vaccin. Theo dõi biến chứng mật.

Chưa thực hiện xét nghiệm di truyền cho ba mẹ và anh chị em.

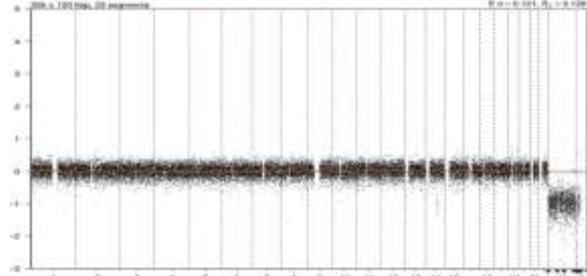
**Bảng 1: Xét nghiệm cận lâm sàng**

Thông số	Kết quả	Khoảng tham chiếu	Nhận xét
Hemoglobin	7,9 g/dL	11,5–15,5	↓, thiếu máu nặng
Hematocrit	21,5 %	35–45	↓
Hồng cầu lưới	12 %	0,5–2,5	↑ rất cao
MCV	74,9 fL	80–100	↓
MCHC	36,6 g/dL	32–37	bt
RDW	28,3%	<15	↑
Ferritin	351,9 ng/mL	20–300	↑
Sắt huyết thanh	16,1 $\mu\text{mol/L}$	10,6–28,3	bt
Bilirubin TP	60,7 $\mu\text{mol/L}$	<17	↑↑
Bilirubin trực tiếp	12,1 $\mu\text{mol/L}$	<6,8	↑

Bilirubin gián tiếp	48,6 $\mu\text{mol/L}$	<12	↑↑
AST/ALT	32,8/8,8 U/L	<40/<35	bt
G6PD	23,1 U/gHb	6,97–20,5	bt
HbA/HbA <sub>2</sub> /HbF	93,4%/2,4%/4,2%	bt/bt/<2	HbF ↑ nhẹ
Creatinin	37 $\mu\text{mol/L}$	bt	bt



**Hình 1: Một tiêu bản máu ngoại vi cho thấy sự chiếm ưu thế của hồng cầu hình cầu (không có vùng sáng ở trung tâm hồng cầu, mũi tên đen), và có mặt hồng cầu có nhân (nhuộm Wright, phóng đại x1.000)**



**Hình 2: Sơ đồ mất đoạn Chromosome 14 vùng 14q23.2–q23.3. Các gene nằm trong mất đoạn: SPTB, SYNE2, MTHFD1, MAX**



**Hình 3: Sơ đồ vùng 14q23.2–q23.3 trên UCSC Genome Browser (UCSC Genes track, GRCh38/hg38)**

### III. BÀN LUẬN

HS là bệnh tan máu di truyền đặc trưng bởi hồng cầu có hình dạng hình cầu, kích thước nhỏ, do bất thường cấu trúc màng tế bào hồng cầu, gây ra tình trạng tan máu mạn tính và các triệu chứng liên quan. Lâm sàng được chia thành bốn

thể bệnh: thể ẩn, thể nhẹ, thể trung bình và thể nặng. Thể ẩn có nồng độ hemoglobin (Hb) và hồng cầu lưới (Ret <3%) trong giới hạn bình thường, bilirubin  $\leq 1$  mg/dl. Thể nhẹ có Hb từ 110-150 g/l, Ret 3-6% và bilirubin 1-2 mg/dl, thể trung bình Hb 80-120 g/l, Ret >6% và bilirubin  $\geq 2$  mg/dl, thể nặng Hb 60-80 g/l, Ret >10% và bilirubin  $\geq 3$  mg/dl<sup>3</sup>. Bệnh nhi trong báo cáo này có Hb nền 7,9 g/dL, hồng cầu lưới 12%, được xếp vào thể nặng, nhưng chưa phụ thuộc truyền máu.

HS thường do đột biến trội trên nhiễm sắc thể thường, liên quan tới các đột biến protein màng như ankyrin,  $\alpha$ - spectrin,  $\beta$ -spectrin, band 3 và protein 4.2 được mã hoá bởi các gen ANK1, SPTA1, SPTB, SLC4A1 và EPB42<sup>2</sup>. SPTB, hay Spectrin Beta, là một protein quan trọng trong cấu trúc màng hồng cầu, đóng vai trò duy trì hình dạng và độ đàn hồi của tế bào hồng cầu. Gen mã hóa cho SPTB là gen SPTB, nằm trên nhiễm sắc thể 14 của con người, cụ thể tại vị trí 14q23.3.

Theo hiểu biết tốt nhất của chúng tôi, hiếm gặp trường hợp HS do mất đoạn lớn chứa gen SPTB, cho đến nay có 3 ca bệnh được báo cáo<sup>4-6</sup>. Ba bệnh nhân có mất đoạn lớn lần lượt là 2,84 Mb; 2,1 Mb và 1,5 Mb bao gồm gen SPTB. Bệnh nhân ngoài biểu hiện HS còn có các đặc điểm lâm sàng khác, bao gồm các rối loạn phát triển thần kinh như khó khăn trong học tập, chậm phát triển trí tuệ và tự kỷ.

Xét nghiệm di truyền giúp chúng tôi khẳng định chẩn đoán HS thể nặng do mất đoạn lớn 1,1MB vùng 14q23.2–q23.3 chứa gene SPTB. Khác với ba ca bệnh được báo cáo trước đó, cho đến hiện tại bệnh nhi trong báo cáo này chỉ ghi nhận HS đơn thuần, không kèm theo các rối loạn phát triển thần kinh như tự kỷ, chậm phát triển trí tuệ,... Điều này có thể do sự khác biệt về kích thước hoặc vị trí mất đoạn.

Mất đoạn 1,1 Mb trong ca bệnh này có mất ba gen lân cận SYNE2, MTHFD1 và MAX. Trong các gen đó, gen MAX có báo cáo liên quan đến u tủy thượng thận gia đình (pheochromocytoma PCC)<sup>7</sup>. Mặc dù chúng tôi không phát hiện bất kỳ vấn đề phát triển nào khác ở bệnh nhân trong quá trình theo dõi, tuy nhiên việc theo dõi lâm sàng định kỳ là cần thiết cho việc phát hiện sớm khối u vì PCC di truyền do đột biến MAX thường được chẩn đoán muộn hơn<sup>8</sup>.

Xét nghiệm NGS với phân tích CNV đã chứng minh hiệu quả trong việc xác định nguyên nhân di truyền của HS, đặc biệt trong các trường hợp không rõ nguyên nhân hoặc biểu hiện không điển hình. So với giải trình tự toàn bộ exome

(WES) hoặc toàn bộ hệ gen (WGS), phương pháp phân tích 4503 gen liên quan đến các bệnh lý di truyền đã được nghiên cứu có chi phí thấp hơn và thời gian trả kết quả nhanh hơn. Phương pháp này cũng khảo sát nhiều hệ cơ quan hơn xét nghiệm theo từng panel bệnh.

Dù chưa thực hiện xét nghiệm di truyền cho bố mẹ, anh chị em; tuy nhiên chưa ghi nhận tiền sử liên quan đến thiếu máu, tan máu, cắt lách,... trong gia đình. Điều này gợi ý mất đoạn lớn này có thể là đột biến de novo.

Bệnh nhân hiện tại có thiếu máu nặng chưa cần truyền máu nhưng Hb < 8 g/dL có thể ảnh hưởng tăng trưởng lâu dài. Lách to độ III tăng nguy cơ giảm tiểu cầu, cường lách, và có thể chỉ định cắt lách nếu thiếu máu nặng dai dẳng hoặc tăng bilirubin gây sỏi mật. Bilirubin gián tiếp tăng cao và bùn túi mật báo hiệu nguy cơ sỏi sắc tố; trẻ cần theo dõi siêu âm 6 - 12 tháng/lần.

Tiền lượng của bệnh nhi, dựa trên loạt ca bệnh 12 trẻ mất đoạn SPTB của Evrard et al<sup>1</sup> và nghiên cứu trên 64 trẻ của Cheng et al.<sup>2</sup>, bệnh nhân có khả năng tiếp tục thiếu máu mức độ nặng; can thiệp cắt lách có thể cải thiện Hb, song có nguy cơ nhiễm trùng và huyết khối.

#### IV. KẾT LUẬN

Chúng tôi báo cáo trường hợp đầu tiên tại Việt Nam về hồng cầu nhỏ hình cầu di truyền (HS), thể nặng, do mất đoạn lớn 1,1MB vùng 14q23.2–q23.3 chứa gene SPTB, được phát hiện thông qua phương pháp giải trình tự thể hệ mới (NGS) phân tích khoảng 4,503 gen. Đây là ca bệnh thứ tư trên thế giới liên quan đến mất đoạn này. Khác với các ca trước, bệnh nhi chỉ biểu hiện HS đơn thuần, không kèm theo rối loạn phát triển thần kinh. Phát hiện này cho thấy NGS có khả năng phát hiện các biến đổi số lượng bản sao (CNV) gây bệnh cũng như các đột biến điểm nhỏ, nhấn mạnh vai trò của xét nghiệm di truyền toàn diện trong chẩn đoán thiếu máu huyết tán chưa rõ nguyên nhân.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Intragenic deletions in SPTB are associated with hereditary spherocytosis: Series of 12 cases - PubMed.** Accessed July 7, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39113354/>
2. **Frontiers | Clinical characteristics of hereditary spherocytosis with red blood cell membrane protein gene variants.** Accessed July 9, 2025. <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2025.1523288/full>
3. **Wu Y, Liao L, Lin F.** The diagnostic protocol for hereditary spherocytosis-2021 update. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(12): e24034. doi:10.1002/jcla.24034
4. **Panizo Morgado E, Darnaude MT, Torres Mohedas J, Benedit M, Cervera Bravo A.**

- Beta-Spectrin Deletion Responsible for Hereditary Spherocytosis: When New Technologies Are Not the Key to Success. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;42(7): e686-e688. doi:10.1097/MPH.0000000000001742
5. **Lybaek H, Øyen N, Fauske L, Houge G.** A 2.1 Mb deletion adjacent but distal to a 14q21q23 paracentric inversion in a family with spherocytosis and severe learning difficulties. *Clin Genet.* 2008;74(6):553-559. doi:10.1111/j.1399-0004.2008.01072.x
  6. **A de novo 1.5 Mb microdeletion on chromosome 14q23.2-23.3 in a patient with autism and spherocytosis - PubMed.** Accessed July 7, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21360829/>
  7. **Korpershoek E, Koffy D, Eussen BH, et al.** Complex MAX Rearrangement in a Family With Malignant Pheochromocytoma, Renal Oncocytoma, and Erythrocytosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2): 453-460. doi:10.1210/jc.2015-2592
  8. **Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al.** Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-1942. doi:10.1210/jc.2014-1498

## ỨNG DỤNG HỆ THỐNG HƯỚNG DẪN ĐỘNG TRONG TRƯỜNG HỢP CẤY GHÉP IMPLANT PHỨC TẠP: BÁO CÁO CA BỆNH

Võ Văn Nhân<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Cấy ghép implant nha khoa đã được chứng minh là phương pháp phục hồi mất răng hiệu quả, trong đó việc cấy ghép implant chính xác quyết định đến sự thành công lâu dài. Theo đó, hệ thống hướng dẫn động đã được ứng dụng nhằm nâng cao độ chính xác và giảm thiểu biến chứng. Báo cáo này trình bày một ca lâm sàng tiêu xương hàm nghiêm trọng ở vùng răng cối lớn hàm trên, xoang hàm lớn, chiều cao xương còn lại < 2mm với chất lượng xương kém (D4 theo phân loại của Misch). Hơn nữa, theo phân loại của Sun và cộng sự (2023) về implant chân bướm, trường hợp này thuộc nhóm D, với toàn bộ thân implant nằm hoàn toàn trong xoang hàm, do đó bệnh nhân được chỉ định điều trị cấy ghép implant chân bướm xuyên xoang với hỗ trợ của hệ thống hướng dẫn động. Sau phẫu thuật, bệnh nhân ghi nhận cải thiện chức năng ăn nhai và phát âm, không xuất hiện biến chứng sinh học hay cơ học. Mức sai lệch tại hai vị trí implant vùng chân bướm R17 lần lượt là 1,74 mm (cổ) và 2,83 mm (chóp) và 4,48° (góc); tại vị trí implant R27 ghi nhận 1,41 mm (cổ), 2,40 mm (chóp) và 2,88° (góc). Mức sai lệch tại ba vị trí implant vùng tiền hàm R14 lần lượt là 1,42 mm (cổ), 1,97mm (chóp), 3,18mm (góc); tại vị trí implant R21 ghi nhận 1,11 mm (cổ), 1,50 mm (chóp) và 3,99° (góc) và tại vị trí implant R24 là 1,03mm (cổ), 2,36 mm (chóp) và 4,36 (góc). Hình ảnh X-quang sau 2 năm theo dõi cho thấy implant ổn định và tích hợp xương tốt. Kết quả này bổ sung bằng chứng về tính khả thi và hiệu quả của hệ thống hướng dẫn động trong những trường hợp giải phẫu phức tạp.

**Từ khóa:** cấy ghép implant tự do, hướng dẫn tĩnh, hướng dẫn động, implant chân bướm.

### SUMMARY

#### APPLICATION OF A DYNAMIC NAVIGATION SYSTEM IN A COMPLEX IMPLANT PLACEMENT: A CASE REPORT

Dental implant therapy has been proven to be an effective approach for restoring missing teeth, in which precise implant placement is critical to long-term success. Accordingly, navigation systems have been implemented to enhance accuracy and minimize complications. This report presents a clinical case of severe maxillary bone resorption in the posterior region, characterized by a large maxillary sinus, residual bone height of less than 2 mm, and poor bone quality (classified as D4 according to Misch). Furthermore, based on the classification proposed by Sun et al. (2023) for pterygoid implants, this case was categorized as type D, in which the whole implant body is completely contained within the maxillary sinus cavity. Therefore, the patient was indicated for treatment using a trans-sinus pterygoid implant placement assisted by a dynamic navigation system. Postoperatively, the patient exhibited improved masticatory and phonetic function, with no biological or mechanical complications observed. The deviations at the two pterygoid implant sites were 1.74 mm (neck), 2.83 mm (apex), and 4.48° (angle) at R17, and 1.41 mm (neck), 2.40 mm (apex), and 2.88° (angle) at R27. For the three anterior implant sites, the deviations were 1.42 mm (neck), 1.97 mm (apex), and 3.18° (angle) at R14; 1.11 mm (neck), 1.50 mm (apex), and 3.99° (angle) at R21; and 1.03 mm (neck), 2.36 mm (apex), and 4.36° (angle) at R24. Radiographic examination at the 2-year follow-up showed stable implants with successful osseointegration. These findings provide additional evidence supporting the feasibility and effectiveness of navigation systems in complex anatomical situations.

**Keywords:** freehand, static navigation, dynamic navigation, pterygoid implant.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cấy ghép implant nha khoa được chứng

<sup>1</sup>Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

Chịu trách nhiệm chính: Võ Văn Nhân

Email: drnhan@nhantamdental.com

Ngày nhận bài: 19.9.2025

Ngày phản biện khoa học: 22.10.2025

Ngày duyệt bài: 27.11.2025