

## BÁO CÁO CA BỆNH THIẾU MÁU TAN MÁU BẨM SINH DO ĐỘT BIẾN SLC4A1 VÀ KCNN4

Hoàng Thị Hồng Nhung<sup>1</sup>, Nguyễn Hoàng Nam<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Thiếu máu tan máu mạn tính khởi phát từ giai đoạn sơ sinh là một thách thức chẩn đoán, đặc biệt trong các trường hợp phụ thuộc truyền máu kéo dài và có biểu hiện miễn dịch đi kèm. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 17 tuổi có tiền sử vàng da nặng từ sơ sinh, đã thay máu lúc 5 ngày tuổi và truyền máu định kỳ hàng tháng trong nhiều năm. Khi đánh giá lại, bệnh nhân có vàng da, nước tiểu sẫm màu, gan lách to, thiếu máu tan máu với bilirubin gián tiếp và LDH tăng, haptoglobin giảm sâu, tủy xương tăng sinh màng dòng hồng cầu. Coombs trực tiếp dương tính nhẹ, ANA và kháng thể kháng phospholipid dương tính nhưng bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống. Giải trình tự toàn bộ hệ gen phát hiện các biến thể dị hợp tử trên gen SLC4A1 và KCNN4, liên quan đến bệnh lý màng hồng cầu di truyền. Bệnh nhân được chẩn đoán thiếu máu tan máu bẩm sinh do bất thường màng hồng cầu và được chỉ định cắt lách do tan máu mạn tính nặng, phụ thuộc truyền máu. Ca bệnh nhấn mạnh vai trò của xét nghiệm di truyền trong chẩn đoán các trường hợp thiếu máu tan máu kéo dài chưa rõ nguyên nhân.

**Từ khóa:** SLC4A1, KCNN4, thiếu máu tan máu bẩm sinh, bệnh lý màng hồng cầu, giải trình tự toàn bộ hệ gen.

### SUMMARY

#### CASE REPORT OF CONGENITAL HEMOLYTIC ANEMIA CAUSED BY SLC4A1 AND KCNN4 MUTATIONS

**Objective:** Chronic hemolytic anemia beginning in the neonatal period remains a diagnostic challenge, especially in patients with long-term transfusion dependence and overlapping immunological findings. We report a 17-year-old male patient with severe neonatal jaundice requiring exchange transfusion at 5 days of age, followed by regular blood transfusions for many years. Re-evaluation showed jaundice, dark urine, hepatosplenomegaly, hemolytic anemia with increased indirect bilirubin and lactate dehydrogenase levels, markedly decreased haptoglobin, and marked erythroid hyperplasia in the bone marrow. The direct antiglobulin test was weakly positive, and antinuclear and antiphospholipid antibodies were detected; however, the patient did not fulfill diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus. Whole-genome sequencing identified heterozygous variants in SLC4A1 and KCNN4, genes associated with hereditary red blood cell membrane disorders. A diagnosis of congenital hemolytic anemia due to red cell membrane abnormalities was established.

Splenectomy was indicated because of severe chronic hemolysis, long-term transfusion dependence, and hypersplenism. This case highlights the importance of genetic testing in patients with unexplained chronic hemolytic anemia and atypical immune findings.

**Keywords:** SLC4A1, KCNN4, congenital hemolytic anemia, red blood cell membrane disorder, whole-genome sequencing.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu tan máu là tình trạng đời sống hồng cầu bị rút ngắn do phá hủy hồng cầu sớm hơn bình thường, dẫn đến thiếu máu và tăng sản xuất hồng cầu bù trừ tại tủy xương. Ở trẻ em, thiếu máu tan máu có thể do nhiều nguyên nhân khác nhau, bao gồm bệnh lý miễn dịch, nhiễm trùng, rối loạn enzym hồng cầu, bệnh huyết sắc tố và bất thường cấu trúc hoặc chức năng màng hồng cầu. Trong đó, các bệnh lý màng hồng cầu di truyền là nhóm nguyên nhân quan trọng, thường biểu hiện từ giai đoạn sơ sinh hoặc nhũ nhi với vàng da kéo dài, thiếu máu mạn tính, lách to và có thể phụ thuộc truyền máu trong những thể nặng. Các biến chứng lâu dài có thể bao gồm sỏi mật sắc tố, cường lách, quá tải sắt do truyền máu và một số biến chứng huyết khối tùy theo kiểu bệnh.<sup>1,2</sup>

Màng hồng cầu có cấu trúc phức tạp, bao gồm lớp lipid kép, các protein xuyên màng và hệ thống xương màng, giúp duy trì hình dạng hai mặt lõm và khả năng biến dạng của hồng cầu khi đi qua vi tuần hoàn.<sup>3</sup> Các khiếm khuyết protein màng hoặc rối loạn vận chuyển ion đều có thể làm giảm độ bền cơ học, thay đổi thể tích tế bào, làm hồng cầu kém biến dạng và dễ bị giữ lại, phá hủy tại lách.<sup>4</sup> Gen SLC4A1 mã hóa protein Band 3, một protein xuyên màng quan trọng tham gia trao đổi ion Cl-/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> và neo giữ bộ xương màng thông qua tương tác với ankyrin, spectrin. Đột biến SLC4A1 có thể liên quan đến hồng cầu hình cầu di truyền hoặc một số kiểu hình màng hồng cầu hiếm gặp.<sup>5</sup> Trong khi đó, KCNN4 mã hóa kênh kali phụ thuộc calci trung gian của hồng cầu, còn gọi là kênh Gardos. Đột biến hoạt hóa kênh này làm tăng thoát kali ra khỏi tế bào, kéo theo mất nước nội bào, làm hồng cầu mất nước, tăng độ cứng và giảm khả năng biến dạng.<sup>6</sup>

Trên lâm sàng, thiếu máu tan máu do bất thường màng hồng cầu có thể bị chẩn đoán nhầm với thiếu máu tan máu tự miễn, đặc biệt khi người bệnh có nghiệm pháp Coombs trực tiếp dương tính hoặc có

<sup>1</sup>Bệnh viện Nhi Trung ương

Tác giả chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hoàng Nam

Email: hoangnam.nhp@gmail.com

Mã bài: D121

Ngày nhận bài: 22/5/2026

Ngày phản biện khoa học: 21/5/2026

Ngày duyệt bài: 26/6/2026

các marker miễn dịch đi kèm. Coombs dương tính là xét nghiệm quan trọng trong chẩn đoán thiếu máu tan máu tự miễn, nhưng không hoàn toàn đặc hiệu và cần được diễn giải trong bối cảnh lâm sàng, tiền sử truyền máu, tình trạng nhiễm trùng, bệnh tự miễn cũng như các bệnh lý hồng cầu di truyền.<sup>7</sup> Việc chẩn đoán nhầm có thể dẫn tới điều trị ức chế miễn dịch không cần thiết hoặc trì hoãn các biện pháp điều trị phù hợp.

Sự phát triển của các kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới đã mở rộng khả năng xác định căn nguyên của những trường hợp thiếu máu tan máu kéo dài chưa rõ nguyên nhân. Các xét nghiệm di truyền không chỉ giúp xác định gen bệnh mà còn hỗ trợ tư vấn di truyền, tiên lượng, đánh giá nguy cơ biến chứng và định hướng điều trị cá thể hóa.<sup>8</sup> Chúng tôi báo cáo một trường hợp thiếu máu tan máu mạn tính phụ thuộc truyền máu từ giai đoạn sơ sinh ở bệnh nhân nam 17 tuổi, trong đó giải trình tự toàn bộ hệ gen phát hiện các biến thể dị hợp tử trên SLC4A1 và KCNN4. Trường hợp này minh họa khó khăn trong chẩn đoán phân biệt giữa bệnh lý màng hồng cầu di truyền và thiếu máu tan máu tự miễn, đồng thời nhấn mạnh vai trò của xét nghiệm di truyền trong tiếp cận các trường hợp tan máu kéo dài chưa rõ căn nguyên.

## II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Bệnh nhân nam, 17 tuổi, nhập viện vì thiếu máu tan máu kéo dài chưa rõ nguyên nhân. Bệnh nhân là con thứ tư trong gia đình. Anh trai khỏe mạnh, chị gái thứ hai tử vong sau sinh 2 ngày chưa rõ nguyên nhân, chị gái thứ ba có tiền sử vàng da nhân não phải thay máu lúc 10 ngày tuổi và tử vong lúc 3 tháng tuổi. Bệnh nhân xuất hiện vàng da từ 2 giờ sau sinh, được chẩn đoán tăng bilirubin nặng và thay máu lúc 5 ngày tuổi tại Trung tâm Sơ sinh - Bệnh viện Nhi Trung ương. Sau giai đoạn sơ sinh, trẻ được theo dõi với chẩn đoán nghi bệnh lý màng hồng cầu và được truyền máu định kỳ khoảng 1 tháng/lần trong nhiều năm.

Từ tháng 8 năm 2025, bệnh nhân xuất hiện nhiều đợt vàng da tăng lên, kèm nước tiểu sẫm màu và nhu cầu truyền máu tăng dần nên được nhập viện đánh giá lại căn nguyên bệnh. Khám lâm sàng ghi nhận bệnh nhân tỉnh, da niêm mạc và củng mạc mắt vàng, nước tiểu sẫm màu, gan lách to khoảng 5 cm dưới bờ sườn, mật độ chắc. Bệnh nhân không sốt, không xuất huyết dưới da, không loét niêm mạc và không đau khớp.

Xét nghiệm huyết học lúc đánh giá lại cho thấy thiếu máu mức độ trung bình với hemoglobin 86

g/L, MCV 83 fL, MCHC trên 340 g/L, số lượng tiểu cầu 84 G/L và bạch cầu 5,2 G/L. Sinh hóa máu ghi nhận bilirubin toàn phần tăng 150  $\mu$ mol/L, chủ yếu là bilirubin gián tiếp, LDH tăng 500 U/L và haptoglobin giảm sâu dưới 0,025 g/L, phù hợp tình trạng tan máu. Huyết đồ cho thấy hình thái hồng cầu tương đối bình thường, có một số mảnh vỡ hồng cầu và vài hồng cầu hình bia, kèm tăng hồng cầu lưới. Xét nghiệm sức bền thẩm thấu màng hồng cầu trong giới hạn bình thường, hoạt độ G6PD bình thường. Tủy xương tăng sinh mạnh dòng hồng cầu, không phát hiện tế bào ác tính.

Do nghi ngờ nguyên nhân miễn dịch, bệnh nhân được làm thêm các xét nghiệm miễn dịch. Kết quả ghi nhận Coombs trực tiếp dương tính mức độ nhẹ, giảm dần từ 3+ xuống 1+, ANA huỳnh quang dương tính, kháng thể kháng phospholipid IgG và IgM dương tính, giảm bổ thể C3 và C4. Tuy nhiên, bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm đủ tiêu chuẩn chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống. Sàng lọc kháng thể bất thường cho kết quả dương tính; định danh kháng thể tại Bệnh viện Huyết học - Truyền máu Trung ương xác định có kháng thể anti-E. Bệnh nhân được truyền chế phẩm máu phù hợp phenotype nhưng tần suất truyền máu vẫn không giảm rõ rệt.

Trước tình trạng thiếu máu tan máu kéo dài, phụ thuộc truyền máu và chưa giải thích được đầy đủ bằng nguyên nhân miễn dịch, bệnh nhân được thực hiện giải trình tự toàn bộ hệ gen. Kết quả phát hiện các biến thể dị hợp tử trên gen SLC4A1 và KCNN4, liên quan đến các rối loạn màng hồng cầu di truyền, bao gồm hồng cầu hình cầu và hồng cầu mất nước. Kết quả này giúp xác lập chẩn đoán thiếu máu tan máu bẩm sinh liên quan đến bất thường màng hồng cầu, đồng thời giải thích khả năng xuất hiện các bất thường miễn dịch và kháng thể bất thường thứ phát liên quan đến quá trình truyền máu kéo dài. Sau hội chẩn đa chuyên khoa, bệnh nhân được chỉ định cắt lách do tan máu mạn tính nặng, phụ thuộc truyền máu kéo dài và có biểu hiện cường lách.

## III. BÀN LUẬN

Thiếu máu tan máu bẩm sinh do bất thường màng hồng cầu là nhóm bệnh di truyền có biểu hiện lâm sàng rất đa dạng. Các bệnh nhân có thể chỉ có thiếu máu nhẹ, vàng da từng đợt và lách to, nhưng cũng có thể biểu hiện nặng ngay từ giai đoạn sơ sinh với tăng bilirubin cần chiếu đèn, thay máu và phụ thuộc truyền máu kéo dài. Cơ chế chung là các bất thường cấu trúc hoặc chức năng của màng hồng cầu làm giảm khả năng biến dạng, làm hồng cầu dễ bị

giữ lại và phá hủy trong hệ võng nội mô, đặc biệt tại lách.<sup>1,3</sup> Ở bệnh nhân của chúng tôi, vàng da xuất hiện rất sớm sau sinh, phải thay máu trong tuần đầu đời và sau đó phụ thuộc truyền máu định kỳ trong suốt thời gian dài. Diễn tiến này gợi ý mạnh mẽ căn nguyên bẩm sinh hơn là một nguyên nhân tan máu mắc phải đơn thuần.

Các xét nghiệm sinh hóa và huyết học đều phù hợp với tình trạng tan máu mạn tính, gồm bilirubin gián tiếp tăng, LDH tăng, haptoglobin giảm sâu và tăng hồng cầu lưới. Tủy xương tăng sinh mạnh dòng hồng cầu phản ánh đáp ứng bù trừ của cơ thể trước tình trạng phá hủy hồng cầu kéo dài. Tuy nhiên, hình thái hồng cầu trên huyết đồ không điển hình và sức bền thẩm thấu màng hồng cầu trong giới hạn bình thường làm cho việc chẩn đoán dựa trên xét nghiệm kinh điển gặp khó khăn. Đây là tình huống thường gặp trong thực hành, vì một số bệnh lý màng hồng cầu, đặc biệt các thể liên quan đến rối loạn kênh ion như hồng cầu mất nước di truyền, có thể không biểu hiện rõ bằng các xét nghiệm sàng lọc truyền thống.<sup>5,6</sup>

Một điểm gây nhiễu trong ca bệnh là Coombs trực tiếp dương tính mức độ nhẹ cùng với sự hiện diện của một số marker miễn dịch. Thiếu máu tan máu tự miễn là nguyên nhân quan trọng của tan máu mắc phải và thường được nghĩ đến khi Coombs trực tiếp dương tính.<sup>7</sup> Tuy nhiên, kết quả này không đủ để khẳng định bệnh tự miễn nếu thiếu bối cảnh lâm sàng phù hợp. Bệnh nhân đã được truyền máu nhiều lần trong nhiều năm và có kháng thể bất thường anti-E, do đó Coombs dương tính có thể phản ánh hiện tượng miễn dịch thứ phát sau truyền máu hoặc đồng miễn dịch, hơn là nguyên nhân chính gây tan máu. Việc bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống cũng củng cố nhận định rằng cần tiếp tục tìm căn nguyên di truyền của tình trạng tan máu kéo dài.

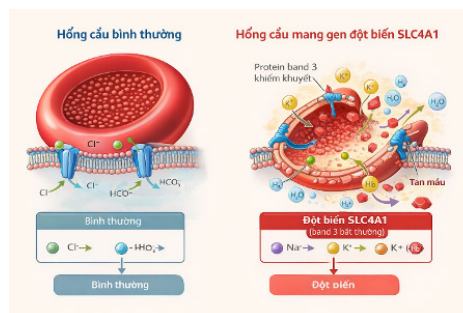
Giải trình tự toàn bộ hệ gen đã giúp phát hiện các biến thể dị hợp tử trên SLC4A1 và KCNN4. SLC4A1 mã hóa protein Band 3, thành phần quan trọng của màng hồng cầu, tham gia trao đổi ion và kết nối với hệ thống xương màng.<sup>4</sup> Khi protein này bị biến đổi, độ ổn định của màng hồng cầu giảm, hồng cầu dễ mất hình dạng bình thường và bị phá hủy ngoài mạch. KCNN4 mã hóa kênh Gardos, có vai trò điều hòa thể tích và trạng thái hydrat hóa của hồng cầu. Các đột biến hoạt hóa KCNN4 làm tăng thoát kali, kéo theo mất nước nội bào, tạo nên hồng cầu mất nước, cứng và kém biến dạng.<sup>6</sup> Sự hiện diện đồng thời các biến thể trên hai gen này có thể làm nặng thêm mức độ mất ổn định màng hồng cầu, góp phần giải thích tình trạng tan máu nặng và phụ thuộc

truyền máu kéo dài ở bệnh nhân.

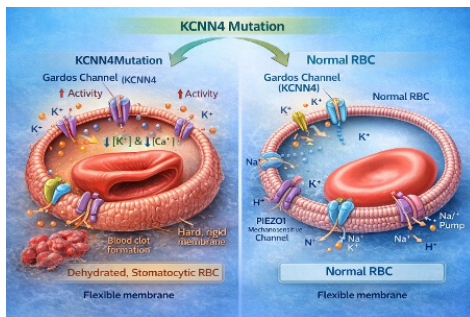
Từ góc độ điều trị, cắt lách có thể làm giảm phá hủy hồng cầu tại hệ võng nội mô và cải thiện thiếu máu trong một số bệnh lý màng hồng cầu, đặc biệt hồng cầu hình cầu di truyền.<sup>2</sup> Tuy nhiên, chỉ định này cần được cân nhắc kỹ ở bệnh nhân có biến thể KCNN4 vì hồng cầu mất nước di truyền đã được ghi nhận có nguy cơ huyết khối, đặc biệt sau cắt lách.<sup>1,5</sup> Do đó, quyết định cắt lách trong ca bệnh này được đặt ra sau hội chẩn đa chuyên khoa, dựa trên mức độ tan máu mạn tính nặng, phụ thuộc truyền máu kéo dài, lách to và biểu hiện cường lách. Sau phẫu thuật, bệnh nhân cần được theo dõi lâu dài về nồng độ hemoglobin, nhu cầu truyền máu, tải sắt, biến chứng nhiễm khuẩn sau cắt lách và nguy cơ huyết khối.<sup>5</sup>

Ca bệnh này nhấn mạnh một số bài học thực hành. Thứ nhất, thiếu máu tan máu khởi phát rất sớm từ giai đoạn sơ sinh, đặc biệt kèm tiền sử gia đình gợi ý, cần được ưu tiên tiếp cận theo hướng bệnh lý di truyền. Thứ hai, Coombs trực tiếp dương tính hoặc marker miễn dịch dương tính không loại trừ bệnh lý màng hồng cầu di truyền, nhất là ở bệnh nhân đã truyền máu nhiều lần. Thứ ba, xét nghiệm di truyền thể hệ mới có giá trị lớn khi các xét nghiệm kinh điển không đủ xác định căn nguyên. Việc xác định gen bệnh giúp phân tầng nguy cơ, định hướng tư vấn di truyền và hỗ trợ lựa chọn điều trị cá thể hóa.

Một hạn chế của báo cáo là chưa có đầy đủ dữ liệu theo dõi sau cắt lách để đánh giá mức độ cải thiện hemoglobin, nhu cầu truyền máu và biến cố huyết khối dài hạn. Ngoài ra, ý nghĩa gây bệnh của từng biến thể cần được đối chiếu thêm với cơ sở dữ liệu di truyền, kiểu di truyền trong gia đình và các xét nghiệm chức năng hồng cầu chuyên sâu nếu có điều kiện. Tuy vậy, sự phù hợp giữa bệnh cảnh khởi phát sơ sinh, tan máu mạn tính, tiền sử gia đình và kết quả giải trình tự gen cho phép định hướng hợp lý đến bệnh lý màng hồng cầu di truyền, thay vì quy toàn bộ biểu hiện cho cơ chế tự miễn.



Hình 1. Cơ chế bệnh sinh hồng cầu hình cầu liên quan biến thể SLC4A1



Hình 2. Cơ chế bệnh sinh hồng cầu mất nước liên quan biến thể KCNN4

#### IV. KẾT LUẬN

Trường hợp này cho thấy thiếu máu tan máu mạn tính khởi phát từ giai đoạn sơ sinh cần được nghĩ đến căn nguyên di truyền, đặc biệt ở bệnh nhân phụ thuộc truyền máu kéo dài và có tiền sử gia đình gợi ý. Coombs trực tiếp dương tính và các marker miễn dịch đi kèm không loại trừ bệnh lý màng hồng cầu di truyền, thậm chí có thể gây nhầm lẫn với thiếu máu tan máu tự miễn. Việc phát hiện các biến thể trên SLC4A1 và KCNN4 bằng giải trình tự toàn bộ hệ gen đã giúp xác định căn nguyên bệnh, định hướng lại chẩn đoán và hỗ trợ lựa chọn chiến lược điều trị phù hợp. Báo cáo ca bệnh này nhấn mạnh vai trò của xét nghiệm di truyền trong tiếp cận các trường hợp tan máu kéo dài chưa rõ nguyên nhân, đồng thời cho thấy cần theo dõi chặt chẽ nguy cơ huyết khối và các biến chứng sau cắt lách ở bệnh nhân có biến thể KCNN4.

#### V. KIẾN NGHỊ

Ở những bệnh nhân thiếu máu tan máu kéo dài từ giai đoạn sơ sinh, phụ thuộc truyền máu hoặc có tiền sử gia đình bất thường, cần chỉ định sớm các

xét nghiệm đánh giá bệnh lý hồng cầu di truyền, bao gồm xét nghiệm di truyền khi các xét nghiệm thường quy chưa xác định được nguyên nhân. Trước khi cắt lách ở bệnh nhân nghi ngờ hoặc xác định hồng cầu mất nước di truyền, cần đánh giá nguy cơ huyết khối, chuẩn bị tiêm chủng phòng nhiễm khuẩn sau cắt lách và xây dựng kế hoạch theo dõi dài hạn.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Gallagher PG.** Abnormalities of the Erythrocyte Membrane. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(6):1349-1362. doi:10.1016/j.pcl.2013.09.001
2. **Iolascon A, Andolfo I, Russo R.** Advances in understanding the pathogenesis of red cell membrane disorders. *Br J Haematol.* 2019;187(1):13-24. doi:10.1111/bjh.16126
3. **Risinger M, Kalfa TA.** Red cell membrane disorders: structure meets function. *Blood.* 2020;136(11):1250-1261. doi:10.1182/blood.2019000946
4. **Reithmeier RAF, Casey JR, Kalli AC, Sansom MSP, Alguet Y, Iwata S.** Band 3, the human red cell chloride/bicarbonate anion exchanger (AE1, SLC4A1), in a structural context. *Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr.* 2016;1858(7, Part A):1507-1532. doi:10.1016/j.bbamem.2016.03.030
5. **Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A.** Hereditary stomatocytosis: An underdiagnosed condition. *Am J Hematol.* 2018;93(1):107-121. doi:10.1002/ajh.24929
6. **Rapetti-Mauss R, Lacoste C, Picard V, et al.** A mutation in the Gardos channel is associated with hereditary xerocytosis. *Blood.* 2015;126(11):1273-1280. doi:10.1182/blood-2015-04-642496
7. **Barcellini W, Zaninoni A, Giannotta JA, Fattizzo B.** New Insights in Autoimmune Hemolytic Anemia: From Pathogenesis to Therapy. *J Clin Med.* 2020;9(12):3859. doi:10.3390/jcm9123859
8. **Russo R, Andolfo I, Manna F, et al.** Multi-gene panel testing improves diagnosis and management of patients with hereditary anemias. *Am J Hematol.* 2018;93(5):672-682. doi:10.1002/ajh.25058