U TỦY THƯỢNG THẬN Ở TRẺ EM - KIỂU GEN VÀ KIỂU HÌNH**Nguyễn Trọng Thành, Vũ Chí Dũng***Bệnh viện Nhi Trung ương*

DOI: 10.47122/vjde.2020.44.13

TÓM TẮT

Pheochromocytomas (PCC) và Paragangliomas (PLG) là những khối u thần kinh – nội tiết. Khối u tiết catecholamine xuất phát từ tủy thượng thận được gọi là Pheochromocytoma. Khối u có nguồn gốc ngoài thượng thận, có thể tiết catecholamine hoặc không có chức năng, bắt nguồn từ các hạch thần kinh giao cảm hoặc phó giao cảm được gọi là Paraganglioma. Vì biểu hiện lâm sàng của hai nhóm bệnh PCC và PLG có tiết catecholamine tương tự nhau, phương pháp điều trị như nhau, nên trên lâm sàng thuật ngữ PCC (u tủy thượng thận) được dùng để chỉ cả 2 loại khối u. U tủy thượng thận là một bệnh lý hiếm gặp ở trẻ em, ước tính tần suất gặp ở 1 trong 50.000 – 100.000 trẻ. Bệnh có thể xuất hiện đơn độc nhưng cũng có thể kèm theo trong một số hội chứng von Hippel – Lindau, bệnh u xơ thần kinh type 1 (NF1) hay hội chứng Pheochromocytoma – Paragangliomas di truyền. Ở trẻ em, khoảng 60% - 80% nguyên nhân u tủy thượng thận là do di truyền. Tăng huyết áp ác tính là một triệu chứng thường gặp và có thể gây những biến chứng nặng nề. Chúng tôi báo cáo 2 trường hợp trẻ nữ vào viện vì đau đầu dữ dội, nôn, đau bụng và co giật. Trẻ được phát hiện tình trạng cao huyết áp kèm theo có khối u ổ bụng. Chẩn đoán xác định của 2 bệnh nhân là u tủy thượng thận. Trong đó, một bệnh nhân tìm thấy nguyên nhân gây bệnh là do đột biến gen succinate dehydrogenase complex iron sulfur subunit B (SDHB).

Từ khóa: *Pheochromocytoma, Paragangliomas, u tủy thượng thận, cao huyết áp trẻ em.*

ABSTRACT***Pheochromocytomas in children - Genotypic and phenotype***

Nguyen Trong Thanh, Vu Chi Dung
National Children Hospital

Pheochromocytoma (PCC) and Paraganglioma (PLG) are neuroendocrine tumors. Tumors derived from adrenal medulla secreting catecholamines, called Pheochromocytoma. Tumors with extra adrenal origin, which either secrete catecholamines or are nonfunctional termed Paraganglioma. Because of similar clinical manifestations and treatment therapies of Pheochromocytoma and catecholamines-secreting Paraganglioma, clinicians use the term “pheochromocytoma” to refer to both of tumors. Pheochromocytomas is a rare disease in children with the estimated incidence is about 1 per 50.000 to 100.000 children. This disorder could be sporadic or sometimes it could present as a part of inherit syndromes, such as von Hippel-Lindau syndrome, Neurofibromatosis type 1, hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma. In children, 60% to 80% of cases result from hereditary causes. Malignant hypertension is a common symptom which can lead to variety of severe complications. We report 2 cases presenting sudden headache, nausea, abdominal pain and seizure. The patients were determined as having hypertension accompanied with abdominal mass. Definitive diagnosis was Pheochromocytoma. One in two patients was identified as carrying mutation of gene encoded succinate dehydrogenase complex iron sulfur subunit B (SDHB).

Keywords: *Pheochromocytoma, Paragangliomas, adrenal tumor, hypertension in children.*

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Chí Dũng

Ngày nhận bài: 11/11/2020

Ngày phản biện khoa học: 12/12/2020

Ngày duyệt bài: 28/01/2021

Email: dungvu@nch.org.vn

Điện thoại: 0904242010

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

PCC và PLGs là những khối u hiếm gặp ở trẻ em. Tỷ lệ mắc trong dân số nói chung khoảng 0,3 trong 1 triệu người và khoảng 20% số bệnh nhân được chẩn đoán là trẻ nhỏ [1]. Những khối u có nguồn gốc tủy thượng thận được định nghĩa là PCC, những khối u có nguồn gốc ngoài thượng thận - từ các hạch thần kinh giao cảm hoặc phó giao cảm được định nghĩa là PLG. Trong nhóm các khối u tiết catecholamine, PCC chiếm khoảng 80% và 20% còn lại là PLG. PCC/PLG thường được chẩn đoán ở trẻ có độ tuổi trung bình 11 tuổi. Ở trẻ em, 80% nguyên nhân những khối u này là do di truyền, liên quan đến một số số bệnh như đa u nội tiết type 2 (MEN2), bệnh von Hippel-Lindau (VHL), bệnh u xơ thần kinh type 1 hay bệnh u tủy thượng thận di truyền. Triệu chứng lâm sàng của bệnh có thể khởi phát bằng cơn tăng huyết áp hoặc tăng huyết áp kéo dài, vã mồ hôi, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực hoặc đau đầu thậm chí co giật. “Tam chứng kinh điển” gồm đau đầu cơn, vã mồ hôi và nhịp tim nhanh là những biểu hiện bất thường cần được chú ý, đặc biệt ở trẻ em. Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh là đo nồng độ metanephrine trong huyết tương. Chẩn đoán hình ảnh giúp xác định vị trí khối u, xác định tổn thương di căn và hỗ trợ phẫu thuật cắt bỏ. Điều trị trước phẫu thuật với thuốc chẹn thụ thể alpha, beta hay chất ức chế tyrosine hydroxylase giúp cho quá trình điều trị an toàn trước, trong và sau phẫu thuật [2].

U tủy thượng thận nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời có thể gây nên những biến chứng nặng nề do hậu quả của cao huyết áp hay quá trình tiến triển ác tính [1]. Tăng huyết áp có thể điều trị được dứt điểm bởi phẫu thuật cắt bỏ khối u. Tất cả những trường hợp mang đột biến gen gia đình *SDHx*, trong đó có đột biến *SDHB* có tỷ lệ ác tính cao. Do đó, sàng lọc di truyền được khuyến nghị ở tất cả các bệnh nhân này và theo dõi suốt đời [1], [2]. Mục tiêu trong nghiên cứu này là mô tả đặc điểm kiểu hình bao gồm triệu chứng lâm sàng, hóa sinh, chẩn đoán hình ảnh; và kiểu gen của hai bệnh nhân mắc PCC, điều trị và hồi sức nội

khoa trước, trong và sau phẫu thuật cắt u cũng như kết quả điều trị.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2 bệnh nhân được chẩn đoán u tủy thượng thận được điều trị nội trú tại khoa Nội tiết – Chuyển hóa – Di truyền, Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu một loạt ca bệnh bao gồm mô tả các thông tin tuổi, giới, cân nặng, các triệu chứng lâm sàng, tiền sử bệnh lý và can thiệp điều trị nội khoa, kết quả điều trị ngoại khoa.

Các thăm dò cận lâm sàng bao gồm: xét nghiệm huyết học và hóa sinh: công thức máu toàn phần, đông máu cơ bản (prothrombin, APTT, fibrinogen), catecholamin máu, cortisol, ACTH, testosterone, HVA – VMA niệu, điện giải đồ, chức năng gan thận, glucose, cholesterol, triglyceride, canxi toàn phần, protein. Chẩn đoán hình ảnh bao gồm siêu âm ổ bụng, cắt lớp vi tính ổ bụng, siêu âm tim Doppler và điện tâm đồ. Giải phẫu bệnh vi thể khối u.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành với sự tuân thủ về mặt y đức, được sự đồng ý của đối tượng nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Ca bệnh 1

Bệnh nhân nữ, quốc tịch Lào, 11 tuổi 6 tháng, vào viện vì đau đầu, nôn, đau bụng và co giật. Bệnh nhân là con thứ ba, đẻ thường, đủ tháng, cân nặng khi sinh 3,0 kg, sau đẻ không suy hô hấp, không co giật. Tiền sử khỏe mạnh với phát triển tâm thần và vận động bình thường. Tiền sử gia đình không ghi nhận gì đặc biệt.

Bệnh khởi phát 6 tháng trước khi vào viện, trẻ đột ngột xuất hiện đau đầu, nôn, đau bụng, tức ngực, sau đó co giật kéo dài khoảng 5 phút. Sau cơn co giật trẻ tỉnh táo, không sốt. Trẻ được đi khám tại Bệnh viện Nhi Lào, được chẩn đoán cao huyết áp (190/120 mmHg) không rõ nguyên nhân. Bệnh nhân được điều

trị tại bệnh viện 1 ngày (không rõ thuốc), các triệu chứng lâm sàng ổn định, không còn cao huyết áp được xuất viện, không được theo dõi huyết áp hay tái khám trong 6 tháng. Bệnh nhân không có biểu hiện triệu chứng cho đến lần vào viện đợt bệnh này.

Bệnh lần này xuất hiện cách vào viện khoảng 1 tháng, trẻ xuất hiện đau đầu, nôn, đau bụng, vã mồ hôi và tức ngực nhẹ, không sốt, không co giật. Bệnh nhân được tái khám tại Bệnh viện Lào với chẩn đoán cao huyết áp không rõ nguyên nhân (228/180 mmHg). Bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc: Enalapril, Nifedipin và Hydralazine trong 1 tuần và được chuyển đến bệnh viện Nhi Trung ương.

Khám khi vào viện: trẻ tỉnh, không sốt, không co giật, không có dấu hiệu thần kinh khu trú, đau đầu, tức ngực nhẹ, không nôn, không đau bụng, tim nhịp đều, mạch rõ, tần số 110 lần/phút, huyết áp 173/121 mmHg, bụng mềm, gan lách không to, không sờ thấy khối u, không có các biểu hiện của hội chứng Cushing. BMI = 14,7 (kg/m²; chiều cao 138 cm, cân nặng 28 kg). Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc hạ áp truyền tĩnh mạch, sau đó được chỉ định các xét nghiệm cận lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh.

Các xét nghiệm máu: chức năng gan, thận bình thường; điện giải đồ: Na⁺ 138 (135 – 145 mmol/l); K⁺ 4,1 (3,5 – 5,5 mmol/l); glucose 5,2 (3,3 – 5,5 mmol/l); cholesterol 6,1 (< 4,42 mmol/l); triglyceride 1,2 (< 1,65 mmol/l);

canxi toàn phần 2,28 (2,1 – 2,55 mmol/l); protein 74 (57 – 80) g/l; đông máu cơ bản (Pporthrombin, APTT, Fibrinogen): bình thường; catecholamine máu: dopamine 1810 pg/mL (0 – 100); noradrenaline 2497 pg/mL (0 – 600). Các xét nghiệm nước tiểu gồm protein niệu/ creatinin niệu: 23(μmol/l); HVA niệu 6,1 (2,8 – 15,8 μmol/mmol C); VMA niệu 45,4 (< 5 μmol/mmol C).

Chẩn đoán hình ảnh:

Siêu âm ổ bụng: hình ảnh hố thượng thận trái có khối đặc kích thước 75 x48mm, trong có một số hốc dịch nhỏ.

Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng: Hình ảnh khối tổ chức đặc vị trí thượng thận trái, kích thước 70x60x45 mm, sau tiêm ngấm thuốc cản quang mạnh, không thấy thải thuốc cản quang sau tiêm, giàu mạch, không thấy tổ chức mỡ hay vôi hóa.

Siêu âm tim: Dày thành cơ tim thất trái, cấu trúc tim bình thường, EF = 69 %.

Điện tâm đồ: Nhịp xoang, hình ảnh nghi đến phì đại thất trái.

Xquang lồng ngực bình thường.

Điều trị:

Bệnh nhân được điều trị tăng huyết áp bằng các thuốc hạ áp. Khó khăn để kiểm soát huyết áp của bệnh nhân với các thuốc hạ áp: Loxen (Nicardipin) truyền tĩnh mạch, chẹn thụ thể alpha (Doxazosin), chẹn thụ thể beta (Propranolon), Amlodipine và Cardivelod.

Hình 2.1. Trị số huyết áp, loại thuốc và thời gian dùng thuốc của bệnh nhân

Phẫu thuật cắt u: Khi huyết áp được kiểm soát ổn định, bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u thượng thận trái.

Sau 2 ngày phẫu thuật, huyết áp của bệnh nhân về bình thường. Bệnh nhân theo dõi qua khám lâm sàng, đo huyết áp định kỳ, tình trạng ổn định.

Giải phẫu bệnh khối u: Đại thể: Khối u thượng thận trái, khối có vỏ, hình cầu, giới hạn rõ, kích thước 8x6,5x7cm; Vi thể: U tủy thượng thận.

Hình 2.2. Hình ảnh đại thể khối u của bệnh nhân số 1

Bệnh nhân được giải trình tự gen thế hệ mới với bệnh phẩm là DNA tổng số được chiết tách từ máu ngoại vi và đã phát hiện đột biến dị hợp tử của gen succinate dehydrogenase complex iron sulfur subunit B (*SDHB*) [c.406del (p.I136X)] ở dạng dị hợp tử.

3.2. Ca bệnh 2

Bệnh nhân nữ, 7 tuổi vào viện vì đau đầu, nôn, đau bụng và co giật. Bệnh nhân là con thứ nhất, đẻ thường, đủ tháng, cân nặng khi sinh 3,1 kg, sau đẻ không suy hô hấp, không co giật. Tiền sử khỏe mạnh với phát triển tâm thần và vận động bình thường. Tiền sử gia đình không có gì đặc biệt.

Bệnh diễn biến 12 giờ trước khi vào viện. Khi đang ngủ, trẻ đột ngột buồn nôn, nôn, đau bụng kèm đau đầu nhiều, vã mồ hôi và mệt lả. Trẻ được theo dõi tại nhà 2 giờ, sau đó xuất hiện co giật, co giật toàn thân, kéo dài 3 phút. Trẻ được đưa vào bệnh viện tỉnh trong tình trạng mệt, nôn nhiều, không sốt, co giật 1 lần và được truyền dịch Ringerlactat, trẻ không đỡ: còn nôn nhiều, đau đầu, vã mồ hôi. Sau 4 giờ

truyền dịch, các triệu chứng của bệnh vẫn không tiến triển, khi đó bệnh nhân được đo huyết áp phát hiện huyết áp cao (lần đầu không đo được, lần thứ hai 220/180 mmHg). Bệnh nhân được dùng Loxen (Nicardipin) tĩnh mạch và được chuyển đến Bệnh viện Nhi Trung ương.

Khám khi vào viện: trẻ li bì (có dùng an thần tại bệnh viện tỉnh), thở oxy mask 5 lít/phút; kích thích con, nôn nhiều, vã mồ hôi, không sốt, không có triệu chứng thần kinh khu trú, phổi không có ran, tim nhịp nhanh, mạch rõ, tần số 130 lần/phút, huyết áp 160/125 mmHg, bụng mềm, gan lách không to, không sờ thấy khối ổ bụng, không có các biểu hiện của hội chứng Cushing, BMI = 15,1 (kg/m²; cân nặng 20 kg, chiều cao 115 cm). Bệnh nhân được đặt ống nội khí quản, thở máy, tiếp tục duy trì Loxen tĩnh mạch và được làm các xét nghiệm và chẩn đoán hình ảnh thăm dò.

Xét nghiệm máu bao gồm chức năng gan, thận, tuyến giáp bình thường; điện giải đồ: Na⁺ 138 (135 – 145 mmol/l); K⁺ 2,5 (3,5 – 5,5

mmol/l); glucose 4,9 (3,3 – 5,5 mmol/l); testosterone < 0,26 (0,35 – 2,5) nmol/l); cholesterol 5,3 (< 4,42 mmol/l); triglyceride 1,03 (< 1,65 mmol/l); HDL – C 2,26 (> 1,55 mmol/l); LDL – C 3,05 (< 3,4 mmol/l); canxi TP; 2,38 (2,1 – 2,55 mmol/l); protein 77 (57 – 80) g/l; đông máu cơ bản (Prothrombin. APTT, Fibrinogen) bình thường; cortisol máu 8h: 1374 nmol/l; Catecholamine máu:

Dopamine 44,5 pg/mL (0 – 100);

Noradrenaline 971 pg/mL (0 – 600)

Adrenalin 97,86 pg/mL (0 – 100)

Renin 467 mIU/ml (2,8 – 39)

Aldosterone 126,29 pg/mL (8,6 – 272)

Dịch não tủy bình thường; HVA niệu 6,4 (2,8 – 15,8 μ mol/mmol C); VMA niệu 7,8 (< 5 μ mol/mmol C).

Chẩn đoán hình ảnh bao gồm:

Siêu âm ổ bụng: không phát hiện bất thường.

Siêu âm tim: cấu trúc và chức năng tim bình thường, EF 67%.

Xquang lồng ngực bình thường

Tuy nhiên, với tình trạng cao huyết áp và tăng tiết catecholamin trong máu, bệnh nhân được chụp cắt lớp vi tính tìm nguyên nhân cao huyết áp.

Chụp cắt lớp sọ não: Bình thường.

Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng: hố thượng thận trái xuất hiện cấu trúc khối, tỉ trọng tổ chức, kích thước 24x25 mm, không rõ ranh giới tuyến thực, ngấm thuốc mạnh sau tiêm.

Điều trị:

Bệnh nhân được thở máy 2 ngày, điều trị thuốc hạ huyết áp: Nicardipin đường tĩnh mạch trong 7 ngày, Doxazosin và Amlodipin trong 30 ngày → Huyết áp ổn định.

Bệnh nhân được phẫu thuật mở cắt bỏ khối u thượng thận. Sau phẫu thuật 3 ngày huyết áp trở về bình thường, bệnh nhân được dừng thuốc hạ áp.

Giải phẫu bệnh khối u: Hình ảnh u tủy thượng thận (Pheochromocytoma – u sắc bào, lành tính).

Hình 2.3. Hình ảnh đại thể khối u của bệnh nhân số 2

Bệnh nhân được theo dõi tái khám định kì, tình trạng ổn định: không còn các biểu hiện đau đầu, nôn, vã mồ hôi hay đau bụng, huyết áp bình thường, không cần dùng thuốc hạ áp.

4. BÀN LUẬN

Tăng huyết áp là tình trạng bệnh lý thường gặp trên thực hành lâm sàng. Nguyên nhân gây tăng huyết áp thay đổi theo từng lứa tuổi. Ở trẻ em, một trong những nguyên nhân hiếm gặp là tăng huyết áp do khối u thần kinh nội tiết, chiếm 0,5 đến 2% tổng số các trường hợp tăng

huyết áp ở trẻ em [2], [3]. Bệnh nhân của chúng tôi có nhiều dấu hiệu và triệu chứng điển hình của PCC/PLG, đáng chú ý nhất là khởi phát bằng cơn tăng huyết áp. Một số tác giả báo cáo cho thấy đau đầu dữ dội và cao huyết áp là triệu chứng khởi phát bệnh thường gặp [4]. PCC thường gặp nhất ở trẻ từ 11 đến 13

tuổi, với tỉ lệ nam: nữ là 2:1, biểu hiện ban đầu là cao huyết áp chiếm 60 – 90% các trường hợp, tỉ lệ này thấp hơn ở người lớn (50%) [5]. Một số nghiên cứu khác báo cáo 67% trẻ có triệu chứng đau đầu, các triệu chứng khác như xanh xao, đánh trống ngực, buồn nôn và vã mồ hôi thấy xuất hiện ở 47 – 63% trường hợp [2], [6]. Triệu chứng lâm sàng được ghi nhận từ các nghiên cứu trên thế giới và ở bệnh nhân của chúng tôi phù hợp với cơ chế bệnh sinh của bệnh u tủy thượng thận. Pheochromocytoma là khối u có nguồn gốc thần kinh. Những khối u này giải phóng các loại catecholamine khác nhau vào tuần hoàn và gây cao huyết áp. Triệu chứng của bệnh nhân phụ thuộc vào loại hormon được tiết ra. Nếu khối u tiết đơn độc epinephrine có thể biểu hiện hạ glucose huyết hoặc sốc hạ huyết áp do sản xuất quá nhiều catecholamin và gây suy tuần hoàn. Khối u tiết Dopamine thường không có triệu chứng cho đến khi có biểu hiện do hiệu ứng của khối u. Trong trường hợp hai bệnh nhân của chúng tôi, khối u tăng tiết norepinephrine gây ra tăng huyết áp ác tính.

Tiêu chuẩn để chẩn đoán xác định PCC là đo lượng catecholamin trong huyết tương, với độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Độ nhạy và độ đặc hiệu khi định lượng norepinephrine và epinephrine trong máu tương ứng là 92% và 91%, thậm chí độ nhạy lên 100% nếu định lượng normetanephrine và metanephrine trong huyết tương. Đo nồng độ HVA và VMA niệu có độ đặc hiệu cao (94%) nhưng độ nhạy thấp hơn (63-75%). Khi tiếp cận một bệnh nhân cao huyết áp có nghi ngờ PCC/PGL cần định lượng catecholamin trong máu. Nếu chỉ số catecholamine tăng trên 4 lần giá trị bình thường, cần tiến hành các biện pháp chẩn đoán hình ảnh để tìm vị trí khối u tiết catecholamin [2]. Trong 2 trường hợp bệnh nhi báo cáo, xét nghiệm hóa sinh biểu hiện nồng độ norepinephrine tăng rất cao, nồng độ dopamine tăng thấp hơn, và bình thường ở bệnh nhân thứ 2. Sự khác biệt giữa các loại hormon do tuyến thượng thận hoặc ngoài tuyến thượng thận tiết ra là do enzyme phenylethanolamine N-methyltransferase (PNMT) và nồng độ cortisol tại chỗ ở tuyến thượng thận. PNMT có thể

chuyển đổi norepinephrine thành epinephrine, do đó các khối u tiết epinephrine và norepinephrine thường từ tuyến thượng thận trong khi các khối u ngoài tuyến thượng thận tiết ra norepinephrine và dopamine [7].

Chẩn đoán hình ảnh là một trong những phương pháp hỗ trợ chẩn đoán nguyên nhân hữu hiệu khi tiếp cận với bệnh nhân cao huyết áp. Siêu âm là phương tiện đầu tay với chi phí thấp và dễ sử dụng, tuy nhiên có độ nhạy không cao đối với khối u còn nhỏ. Bệnh nhân số 2 của chúng tôi, khi có các biểu hiện lâm sàng nghi ngờ và xét nghiệm catecholamin trong máu tăng cao, được siêu âm ổ bụng nhưng không phát hiện thấy khối u. Cần xem xét các biện pháp chẩn đoán hình ảnh có độ nhạy cao hơn như chụp cắt lớp vi tính (độ nhạy 93-100% với PCC và 90% với PGL), cộng hưởng từ (độ nhạy cao hơn chụp cắt lớp vi tính với PGL). Vị trí ưu tiên cần tìm đó là ổ bụng hoặc khung chậu, nếu không thấy được khối u cần tiếp tục tìm tại vị trí vùng đầu, cổ và ngực. Nếu xét nghiệm catecholamin huyết tương thấp mà lâm sàng vẫn nghi ngờ thì cần được xét nghiệm lặp lại những lần tiếp theo. Bệnh nhân số 2 đã phát hiện ra khối u với kích thước rất nhỏ ở thượng thận bên phải, khi khối u mới chỉ 24x25 mm. Điều này cho thấy, mặc dù khối u rất nhỏ nhưng có thể gây ra tăng huyết áp nặng. PCC thường xuất hiện một bên tuyến thượng thận và thường gặp ở tuyến thượng thận phải. Tỉ lệ khối u ác tính là 6 – 10%. Tuy nhiên, có thể gặp PCC ở 2 bên, tỉ lệ gặp cả 2 bên tuyến thượng thận ở trẻ em cao hơn người lớn (20% so với 5-10%) và tỉ lệ ác tính thấp hơn (3,5% so với 3-14%). Khoảng 90% khối u tìm thấy trong ổ bụng – tuyến thượng thận, hạch giao cảm [8], [9]. Cả 2 bệnh nhân của chúng tôi đều xuất hiện ở bên trái, là những trường hợp ít được báo cáo trong y văn.

Kiểm soát huyết áp trước phẫu thuật của khối u thần kinh nội tiết là bắt buộc để phòng ngừa biến chứng trong phẫu thuật liên quan đến cao huyết áp. Các báo cáo trước đây cho thấy giảm đáng kể các biến chứng trong phẫu thuật từ 45-69% xuống còn 3% từ khi sử dụng thuốc hạ áp chẹn thụ thể alpha [10]. Chẹn thụ thể beta có thể dùng tiếp theo sau giúp làm

giảm nhịp tim, nhưng không bao giờ dùng trước thuốc chẹn thụ thể alpha do có thể gây ra cơn tăng huyết áp ác tính do kích thích thụ thể alpha. Ngoài ra, thuốc ức chế tyrosin hydroxylase cũng là một lựa chọn hiệu quả. Mục tiêu là đưa được huyết áp về dưới 50 bách phân vị so với tuổi và chiều cao [2]. Trên 2 bệnh nhân của chúng tôi, việc kiểm soát huyết áp dễ đưa về mục tiêu trước phẫu thuật (dưới 50 bách phân vị) cần một thời gian dài (trung bình 30 ngày) và gặp nhiều khó khăn. Bệnh nhân được xử trí cấp cứu cơn cao huyết áp bằng truyền Loxen (chẹn kênh calci) tĩnh mạch, tiếp đó bệnh nhân được chỉ định dùng thuốc chẹn alpha và thuốc chẹn kênh calci đường uống. Huyết áp của bệnh nhân cần được ổn định ít nhất 1 tuần trước khi phẫu thuật. Trong phẫu thuật cần chú ý đề phòng biến chứng hạ huyết áp ngay sau khi cắt bỏ khối u. Cần theo dõi dõi biến chứng hạ đường huyết ngay sau phẫu thuật bởi insulin máu tăng do giảm catecholamin. Trước năm 1951, tỉ lệ tử vong trong phẫu thuật PCC là 24-50%, chủ yếu liên quan đến cơn tăng huyết áp, loạn nhịp và đột quỵ hay do sốc hạ huyết áp ngay sau phẫu thuật cắt u. Các báo cáo gần đây cho thấy tỉ lệ tử vong giảm rõ rệt chỉ còn 0-2,7%, các tác giả cho rằng có vai trò quan trọng của kiểm soát huyết áp ổn định bằng thuốc chẹn alpha trước phẫu thuật [5], [8].

Nguyên nhân gây bệnh u tủy thượng thận ở trẻ em chủ yếu là nguyên nhân di truyền. Theo báo cáo của hiệp hội PCC-PLG châu Âu – Mỹ (EAPPR), 80% trong số PCC ở trẻ em là do đột biến gen [11]. 1 trong 2 trường hợp bệnh nhi của chúng tôi xác định được nguyên nhân là do đột biến điểm gây mất đoạn của gen tổng hợp succinate dehydrogenase complex iron sulfur subunit B (*SDHB*) và gây mất chức năng của protein tương ứng. Ngoài những hội chứng liên quan đã được báo cáo như MEN II, NF1, VHL, thì đột biến gen succinate dehydrogenase (*SDHx*) liên quan đến phức hợp enzyme ty thể (SDH) trong hội chứng PGL-PCC gia đình. Gen *SDHB* nằm ở cánh ngắn của nhiễm sắc thể số 1, tại vị trí 36.1. Những đột biến này là di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Hội chứng Carney (mô tả năm 1977, bao gồm u mô

đệm đường tiêu hóa – GISTs, PCC và u phổi), hội chứng Carney – Stratakis (mô tả năm 2002) và hội chứng Pacak–Zhuang (mô tả 2013) là một trong những hội chứng hiếm gặp có thể bao gồm những đột biến này. Hơn 150 đột biến gen *SDHB* đã được xác định ở những người mắc bệnh PCC – PLGs type 4 di truyền. Các đột biến gen *SDHB* làm thay đổi các axit amin trong chuỗi polypeptide hoặc làm rút ngắn chuỗi polypeptide dẫn đến làm giảm hoặc mất chức năng của enzyme. Thay đổi hoạt động của enzym SDH dẫn đến làm giảm chuyển hoá của succinate thành fumarate, khiến cho succinate tích lũy trong tế bào. Sự tích tụ succinate khiến cho tế bào phân chia nhanh chóng và không được kiểm soát, có thể dẫn đến sự phát triển của các khối u ở những người mắc bệnh PCC-PLGs di truyền. Tỉ lệ ác tính của khối u khác nhau giữa các báo cáo, từ 12 đến 47%. Khoảng 10% bệnh nhân trong nhóm báo cáo của EAPPR có khối u ác tính, tất cả những trường hợp này đều mang đột biến gen. Những người mang đột biến *SDHB* có nguy cơ ác tính cao nhất. Các nghiên cứu ở người trưởng thành cũng chỉ ra rằng đột biến *SDHB* có nguy cơ ác tính cao hơn 13 – 23% [18]. Một nghiên cứu đánh giá hồi cứu trên 30 bệnh nhân nhi từ 1975 đến 2005, cho thấy những trẻ có mô bệnh học lành tính có tỉ lệ sống 100%, so với những trẻ ác tính có tỉ lệ sống sau 5, 10, 15 năm tương ứng là 78%, 62% và 31% [5]. Tuổi thọ giảm đáng kể ở bệnh nhân có đột biến *SDHB*. Dữ liệu từ EAPPR trên 177 trẻ theo dõi trong 25 năm cho thấy tỉ lệ tái phát dao động từ 12 – 38%. Tỉ lệ tái phát tăng theo thời gian, 25% sau 9 năm và 50% sau 31 năm. Khối u ngoài thượng thận có tỉ lệ tái phát cao hơn (18%) so với các u thượng thận (16%). Tỉ lệ tái phát cao hơn ở trẻ mang đột biến so với trẻ không có đột biến. Theo dõi trên 263 bệnh nhân mắc PCC/PGL, trong 125 người được phát hiện di căn thì có 32 bệnh nhân xuất hiện trước 20 tuổi; trong đó, 72% (23 bệnh nhân) có đột biến gen *SDHB*, 9,4% (3 bệnh nhân) có đột biến *SDHD* và 6,3% (2 bệnh nhân) mang đột biến VHL, những trường hợp còn lại không có đột biến (4 bệnh nhân) [9]. Vì vậy, áp dụng các phương pháp sinh học phân tử để xác định đột biến gen

gây bệnh giúp tiên lượng bệnh và theo dõi định kỳ là vô cùng quan trọng. Bên cạnh đó, sàng lọc cho các thành viên khác trong gia đình là điều cần thiết.

5. KẾT LUẬN

U tủy thượng thận là một bệnh hiếm gặp ở trẻ em. Triệu chứng điển hình của bệnh là cơn tăng huyết áp ác tính biểu hiện bằng tam chứng kinh điển: đau đầu cơn, vã mồ hôi và nhịp tim nhanh. Bệnh được chẩn đoán bằng xét nghiệm hóa sinh định lượng catecholamin máu/nhiệt, chẩn đoán hình ảnh xác định vị trí của khối u. Kiểm soát huyết áp ổn định trước mổ là điều kiện tiên quyết đảm bảo an toàn trong phẫu thuật. Theo dõi định kỳ suốt đời là bắt buộc để phát hiện tái phát hoặc tiến triển ác tính. Phân tích tìm đột biến gây bệnh giúp cho quá trình theo dõi, tiên lượng và tư vấn di truyền gia đình.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Linnet MS, Ries LA, Smith MA., et al. (1999).** Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst.* Jun 16;**91**(12):1051-8.
2. **Bholah R. and Bunchman T.E. (2017).** Review of Pediatric Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Front Pediatr*, **5**.
3. **Wyszyńska T., Cichocka E., Wieteska-Klimczak A., et al. (1992).** A single pediatric center experience with 1025 children with hypertension. *Acta Paediatr*, **81**(3), 244–246.
4. **Marinov L. (2010).** Pheochromocytoma during childhood – a case report. *JofIMAB*, **15**, book 1(2009), 19–22.
5. **Th P., C M., Gb T., et al. (2006).** Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a review of medical and surgical management at a tertiary care center. *Pediatrics*, **118**(3), 1109–1117.
6. **Ludwig A.D., Feig D.I., Brandt M.L., et al. (2007).** Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma in children. *Am J Surg*, **194**(6), 792–796; discussion 796–797.
7. **Dobri G.A., Bravo E., and Hamrahian A.H. (2014).** Pheochromocytoma: pitfalls in the biochemical evaluation. *Expert Rev Endocrinol Metab*, **9**(2), 123–135.
8. **Khorram-Manesh A., Ahlman H., Nilsson O., et al. (2005).** Long-term outcome of a large series of patients surgically treated for pheochromocytoma. *J Intern Med*, **258**(1), 55–66.
9. **Scholz T., Schulz C., Klose S., et al. (2007).** Diagnostic management of benign and malignant pheochromocytoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, **115**(3), 155–159.
10. **Bholah R. and Bunchman T.E. (2017).** Review of Pediatric Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Front Pediatr*, **5**.
11. **Bausch B¹, Wellner U, Bausch D., et al. (2013).** Long-term prognosis of patients with pediatric pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer*. Dec 16;**21**(1):17-25.
12. **Van Hulsteijn L.T., Dekkers O.M., Hes F.J. và et al. (2012).** Risk of malignant paraganglioma in SDHB-mutation and SDHD-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *J Med Genet*, **49**(12), 768–776.