

Chẩn đoán và điều trị u hạch thần kinh tuyến thượng thận

Diagnosis and treatment of adrenal ganglioneuroma

Nguyễn Hoàng Đức, Trần Quang Nam,
Lê Mạnh Hùng, Nông Văn Huy, Phạm Văn An

Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Mục tiêu: Tổng kết kinh nghiệm chẩn đoán, điều trị u hạch thần kinh tuyến thượng thận tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh. **Đối tượng và phương pháp:** Mô tả hàng loạt ca u hạch thần kinh tuyến thượng thận đã được phẫu thuật/sinh thiết tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh từ tháng 6/2016 đến tháng 3/2020. Chúng tôi ghi nhận đặc điểm hình ảnh của u, xét nghiệm chức năng nội tiết, sinh thiết trước mổ, phương pháp mổ và diễn tiến sau mổ. **Kết quả:** Có 6 trường hợp u hạch thần kinh tuyến thượng thận. Tuổi trung bình 30,7 tuổi $\pm 2,8$ (thay đổi từ 22 – 42 tuổi). Hai trường hợp u bên phải; 3 trường hợp u bên trái và 1 trường hợp u hai bên. Trung bình kích thước u 47,8 $\pm 10,7$ mm (thay đổi từ 35 - 60mm). Tất cả bệnh nhân phát hiện tình cờ không triệu chứng lâm sàng. Chỉ 2 trường hợp u không có bất thường hormone tuyến thượng thận. Chẩn đoán hình ảnh không gợi ý được đặc điểm mô học của u. Năm trường hợp được phẫu thuật nội soi 3D cắt tuyến thượng thận. Một trường hợp u tuyến thượng thận 2 bên, được sinh thiết u, không phẫu thuật. **Kết luận:** 2/6 trường hợp u hạch thần kinh tuyến thượng thận không có bất thường hormone tuyến thượng thận. U khó xác định bản chất dựa trên đặc điểm hình ảnh trước mổ. Phẫu thuật nội soi cắt tuyến thượng thận là phương tiện điều trị ít xâm lấn và an toàn.

Từ khóa: U hạch thần kinh, u tuyến thượng thận.

Summary

Objective: To evaluate the diagnosis and treatment of adrenal ganglioneuroma at the University Medical Centre of Ho Chi Minh City. **Subject and method:** We retrospectively reviewed all patients with histological examination of adrenal ganglioneuroma who underwent adrenalectomy or adrenal biopsy at the hospital from June 2016 to March 2020. We analyzed clinical features and clinical data of these patients. **Result:** There were 6 cases confirmed by histological examination of adrenal ganglioneuroma. Mean age was 30.7 years old $\pm 2,8$ (range 22 – 42). Tumors were in the right side in 2 cases, in the left side in 3 cases in in both sides in 1 case. Mean size of the tumor was 47.8 mm $\pm 10,7$ (range 35 – 60 mm). All patients had no clinical symptoms. 2 in 6 cases had no abnormal adrenal hormone secretion. Imaging studies can not rule out histological features of the tumors. 3D laparoscopic adrenalectomy was performed in 5 cases and adrenal percutaneous biopsy done in 1 case. **Conclusion:** 2 in 6 cases of adrenal ganglioneuromas had no abnormal adrenal hormone secretion. Pre-operation imaging studies can not rule out histological features of the tumors. 3D laparoscopic adrenalectomy was a safe and less invasive treatment.

Keywords: Adrenal tumor, adrenal ganglioneuroma.

Ngày nhận bài: 09/04/2020, ngày chấp nhận đăng: 19/04/2020

Người phản hồi: Nguyễn Hoàng Đức - Email: bsnguyenhoangduc@me.com - Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

1. Đặt vấn đề

U hạch thần kinh (ganglioneuroma) (UHTK) gồm tế bào hạch, tế bào vỏ thần kinh trưởng thành (Schwann) và sợi thần kinh; gặp ở tuyến thượng thận (30%), trung thất sau (21,8%), vùng sau phúc mạc (20,8%) và vùng cổ (10,9%) [6]. U hạch thần kinh tuyến thượng thận gặp ở người trung niên, còn UHTK ngoài tuyến thượng thận hay gặp ở trẻ em và người trẻ tuổi [7]. Chẩn đoán bản chất của UHTK tuyến thượng thận trước phẫu thuật thường khó do đa phần u không hoạt động nội tiết, không có triệu chứng (cho dù kích thước lớn) và các đặc điểm hình ảnh ít đặc trưng [7]. Do UHTK chỉ chiếm 5% các u của tuyến thượng thận, nên ít được công bố trên y văn trong – ngoài nước [6]. Bài viết này tổng kết lại công tác chẩn đoán và điều trị UHTK tuyến thượng thận thực hiện tại khoa Tiết Niệu và Khoa Nội Tiết của Bệnh viện Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh; đồng thời tổng kết y văn nhằm cung cấp cho các bác sĩ chuyên khoa các thông tin liên quan đến loại u hiếm gặp này.

2. Đối tượng và phương pháp

Mô tả hàng loạt ca u tuyến thượng thận đã được phẫu thuật hoặc sinh thiết tại Khoa Tiết Niệu của Bệnh viện Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh từ tháng 6/2016 đến tháng 3/2020 với chẩn đoán mô học “u hạch thần kinh – ganglioneuroma”. Chúng tôi

ghi nhận các đặc điểm hình ảnh của u, xét nghiệm chức năng nội tiết, sinh thiết trước mổ (nếu có), phương pháp mổ và diễn tiến sau mổ. Thống kê mô tả với phần mềm SPSS 14.0.

3. Kết quả

Chúng tôi ghi nhận 6 trường hợp u thượng thận có kết quả mô học “u hạch thần kinh tuyến thượng thận”. Những bệnh nhân này được thu thập số trong 98 bệnh nhân được phẫu thuật nội soi 3 chiều cắt tuyến thượng thận và 1 bệnh nhân được thực hiện sinh thiết u tuyến thượng thận dưới hướng dẫn CT scan sau đó theo dõi không phẫu thuật. Như vậy tỉ lệ bệnh nhân có chẩn đoán mô học là UHTK trong nhóm bệnh nhân này là 6,1% (6/98).

Tất cả 6 bệnh nhân đều là nam giới. Trung bình tuổi là 30,7 tuổi $\pm$ 2,8 (thay đổi từ 22 – 42 tuổi). Có 2 trường hợp u bên phải; 3 trường hợp u bên trái và 1 trường hợp u hai bên. Trung bình kích thước u là 47,8 mm $\pm$ 10,7 (thay đổi từ 35 – 60mm). Tất cả các trường hợp u đều không có triệu chứng lâm sàng bất thường, phát hiện u tình cờ qua khám sức khỏe. Về chẩn đoán hình ảnh, 5 trường hợp được chụp CT scan bụng và 1 trường hợp chụp MRI bụng đều kết luận u tuyến thượng thận ít nghi adenoma. Bảng 1 trình bày các đặc điểm hình ảnh và sinh hóa máu/nước tiểu trước mổ của bệnh nhân. Bảng 2 trình bày các biến đổi hormone của 6 bệnh nhân.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân trước phẫu thuật / sinh thiết

Bệnh nhân	1	2	3	4	5	6
Tuổi	22	28	42	28	35	29
U tuyến thượng thận bên	trái	phải	phải	trái	trái	2 bên
Kích thước u	57mm	35mm	36mm	45mm	54mm	Trái 60mm Phải 35mm
Đặc điểm CT scan / MRI	Không điển hình adenoma	Không điển hình adenoma	Không điển hình adenoma	Không điển hình adenoma	Không điển hình adenoma	Không điển hình adenoma
Cortisol máu 7 – 9 giờ (nmol/l)	171,2	138,4	13,79		178	307,7
Cortisol máu sau nghiệm pháp dexamethasone 1mg qua đêm (nmol/L)		21,05		28,73		35,08
DHEA.S04 máu (ug/dL)	3,39	1,69		231,9		2,14
Metanephrine /máu (pg/mL)	32,14	24,09	43,32	83,29	38,26	25,42

Normetanephrine /máu (pg/mL)	221,52			156,53	65,365	164,269
Dopamine máu (pg/mL)			10			
Adrenaline niệu (ug/24 giờ)	14,97	26,82	1,61			
Noradrenaline niệu (ug/24 giờ)	124,8	73,15	10,4			
Dopamine niệu (ug/24 giờ)	1210,52	648,86	203,76			
ACTH máu (pmol/L)	4,4					5,7
Aldosterone máu (ng/dl)	7,23	12,44	12,47			8,71
Renin máu (ng/dl)	198,93	8,45	29,37			6,4

Giá trị tham chiếu các xét nghiệm: Cortisol máu 7 – 9 giờ (nmol/l) = 118,6-618nmol/L; DHEA.SO4 máu = 0,69 - 6,17ug/ml; Metanephrine máu = <90 pg/mL; Normetanephrine máu < 196pg/mL; Adrenaline niệu < 20ug/24 giờ; Noradrenaline niệu = < 90ug/24h; Dopamine niệu < 600pg/mL; ACTH máu sáng = 1,6 - 13,9 pmol/L; Aldosterone máu (đứng) = 2,5 - 31,5ng/dl; Aldosterone máu (nằm) = 1,3 - 16ng/dl; Renin máu (đứng) = 7,54 - 42,3ng/dl; Renin máu (nằm) = 4,6 - 31,9ng/dl.

Bảng 2. Biến đổi hormone của các bệnh nhân

Bệnh nhân	1	2	3	4	5	6
Catecholamine huyết tương	Tăng	Bình thường	Bình thường	Tăng	Bình thường	Tăng
Catecholamine niệu	Tăng	Tăng	Bình thường	Không làm	Bình thường	Không làm
DHEA sulfate huyết thanh	Giảm	Giảm	Không làm	Bình thường	Không làm	Giảm
Cortisol huyết tương (7-9 giờ)	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Không làm	Bình thường	Bình thường
Aldosterone máu	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Không làm	Không làm	Bình thường
Renin huyết tương	Tăng	Bình thường	Bình thường	Không làm	Không làm	Bình thường
ACTH huyết tương	Giảm	Không làm	Không làm	Không làm	Không làm	Giảm

Trong 6 trường hợp:

5 trường hợp u tuyến thượng thận 1 bên được phẫu thuật nội soi 3 chiều cắt tuyến thượng thận có u vì u kích thước trên 4cm / u tăng dần kích thước khi theo dõi.

Một trường hợp u tuyến thượng thận hai bên được sinh thiết u bên trái. Sau đó chỉ theo dõi chưa phẫu thuật vì người bệnh chưa đồng ý mổ.

Tất cả các bệnh nhân có diễn tiến sau mổ / sinh thiết ổn định, không có tai biến.

4. Bàn luận

U hạch thần kinh được Lorentz mô tả lần đầu năm 1870, xuất phát từ tế bào mào thần kinh nằm dọc theo chuỗi hạch giao cảm cạnh sống. U hạch thần kinh tuyến thượng thận thường xuất phát ở vùng tủy tuyến thượng thận [9]. UHTK chiếm tỷ lệ dưới 5% các bệnh lý u của tuyến **thượng thận** [6]. Chúng tôi gặp 6,1% UHTK trong các trường hợp bệnh lý u tuyến thượng thận phải thực hiện phẫu thuật cắt tuyến thượng thận. Đây là loại u hiếm gặp nên từ 2000 - 2016 y văn thế giới chỉ ghi nhận 30 bài báo mô tả 150 trường hợp UHTK tuyến thượng thận. Đa số UHTK tuyến thượng thận đều diễn tiến âm thầm; khoảng 20% bệnh nhân có biểu hiện đau tức

do u phát triển lớn chèn ép cơ quan xung quanh [6]. Trong 6 bệnh nhân của chúng tôi, tất cả đều phát hiện tình cờ khi khám sức khỏe, không có triệu chứng lâm sàng bất thường.

4.1. Về hoạt động nội tiết của UHTK tuyến thượng thận

Theo Geoerger B và cộng sự, UHTK tuyến thượng thận thường không hoạt động nội tiết nhưng khoảng 39% trường hợp có tăng catecholamines huyết tương và / hoặc nước tiểu và 57% xạ hình với (123) I-MIBG có dấu hiệu tăng bắt mIBG tại vị trí khối u [2]. Chỉ có 2 trường hợp (33,3%) hoàn toàn không có bất thường về hormone.

Về hoạt động của catecholamine, chúng tôi có 4 trường hợp (66,7%) tăng tiết catecholamine nhưng không có cao huyết áp trên lâm sàng, trong đó: 2 trường hợp tăng catecholamine huyết tương đơn thuần; 1 trường hợp tăng catecholamines niệu đơn thuần; 1 trường hợp tăng cả hai yếu tố.

Không có bệnh nhân nào tăng cortisol máu và aldosterone máu

1 trường hợp tăng renin-angiotensin-1 (16,6%)

3 trường hợp (50%) giảm Dehydroepiandrosterone sulfate /huyết thanh.

2 trường hợp (33,3%) giảm ACTH huyết tương.

Đáng tiếc chúng tôi chưa thể thực hiện xạ hình với (123)I-MIBG cho các bệnh nhân.

4.2. Về chẩn đoán hình ảnh của UHTK tuyến thượng thận

UHTK tuyến thượng thận chiếm 0,3 – 2% các u tuyến thượng thận phát hiện tình cờ qua chẩn đoán hình ảnh [7]. Các đặc điểm hình ảnh của UHTK tuyến thượng thận thường khó phân biệt với u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào hạch thần kinh, u sắc bào, u vỏ thượng thận và ung thư tuyến thượng thận.

Đặc điểm siêu âm là một u mật độ echo kém, đồng nhất, giới hạn rõ. Chụp bụng cắt lớp vi tính thường thấy hình ảnh u đặc, giới hạn rõ, nhiều thùy, có vỏ bao. U đồng tỷ trọng hoặc giảm tỷ trọng so với mô cơ khi chưa tiêm cản quang; tăng quang nhẹ hoặc trung bình, đồng nhất hoặc không đồng nhất

khi tiêm cản quang [4]. Ngoài ra, 42-69% UHTK có dấu hiệu vôi hóa trên CT scan [4]. Đặc điểm cộng hưởng từ của UHTK là tín hiệu thấp trên T1W và tín hiệu cao không đồng nhất trên T2W [4]. CT scan và MRI có tỷ lệ chẩn đoán sai bản chất UHTK tuyến thượng thận lên đến 64,7% [7]. Trong các bệnh nhân của chúng tôi, hình ảnh CT scan và cộng hưởng từ đều có các đặc điểm tương tự nói trên nhưng tất cả đều không được chẩn đoán trên CT scan trước mổ là UHTK.

Xạ hình với MIBG (131-metaiodobenzylguanidine) có hiện tượng tăng hấp thu trong 57% trường hợp UHTK nhưng một số u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào hạch thần kinh cũng có đặc điểm này [7]. Theo Mackie và cộng sự, PET scan với chỉ số SUV (Standardized Uptake Value) $\geq 3,0$ có độ nhạy 100% và độ chuyên biệt 98% để phân biệt các tổn thương ác tính với lành tính của tuyến thượng thận, nhưng cũng không gợi ý được bản chất mô học UHTK của tuyến thượng thận [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không trường hợp nào được thực hiện 2 loại chẩn đoán hình ảnh này.

4.3. Về đặc điểm mô học của UHTK tuyến thượng thận [1]

Các tế bào hạch thần kinh thường nhạy hóa mô miễn dịch với synaptophysin, CD56, enolase đặc hiệu neuron, neurofilament proteins và protein gene product 9.5. Dựa vào độ trưởng thành của tế bào hạch, một số tác giả đề nghị UHTK tuyến thượng thận có thể chia thêm làm 2 loại: U trưởng thành và u đang trưởng thành. Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều có kết quả mô học u hạch thần kinh.

4.4. Về vai trò của sinh thiết dưới hướng dẫn của CT scan trong UHTK tuyến thượng thận

Theo Irina B và cộng sự, trong chẩn đoán ung thư di căn, sinh thiết u tuyến thượng thận có độ nhạy và độ đặc hiệu là 87% và 96%. Trong chẩn đoán ung thư nguyên phát thì giá trị này lần lượt là 70% và 96% [3]. Tỷ lệ sinh thiết u tuyến thượng thận “không có kết quả xác định” thay đổi từ 0 đến 28% tùy theo các nghiên cứu, là một vấn đề cần cân nhắc trước khi chỉ định sinh thiết [3]. Chúng tôi có 1 trường hợp u tuyến thượng thận 2 bên (bệnh nhân

số 6) chưa rõ bản chất của u là u di căn, u viêm nhiễm nên được chỉ định làm sinh thiết u bên trái, là bên có kích thước lớn.

4.5. Về điều trị UHTK tuyến thượng thận

Điều trị UHTK tuyến thượng thận chủ yếu là phẫu thuật cắt tuyến thượng thận vì đa số u đều có kích thước lớn ở thời điểm phát hiện mặc dù khả năng ác tính của UHTK tuyến thượng thận hầu như không có [8]. Chúng tôi thực hiện thành công phẫu thuật nội soi 3 chiều để cắt tuyến thượng thận trong 5 trường hợp, không ghi nhận biến chứng sau mổ. Một trường hợp u tuyến thượng thận 2 bên không đồng ý mổ nên được theo dõi.

Shawa H theo dõi 18 trường hợp đã phẫu thuật cắt tuyến thượng thận do UHTK ghi nhận 4 trường hợp không tái phát u sau trung bình 48 tháng; 13 trường hợp không tái phát u sau trung bình 50 tháng và 1 trường hợp u tái phát có dấu hiệu ác tính [8]. Hạn chế trong nghiên cứu này của chúng tôi là chưa theo dõi được lâu dài khả năng tái phát u.

5. Kết luận

U hạch thần kinh gặp ở 6,1% các trường hợp u tuyến thượng thận phải phẫu thuật cắt tuyến thượng thận. Đa số u không có triệu chứng lâm sàng mặc dù có kích thước lớn. Khoảng 33,3% u không có bất thường của hormone tuyến thượng thận. Chẩn đoán hình ảnh thường ít có giá trị gợi ý đặc điểm mô học của u, chủ yếu loại trừ được u ác tính. Mặc dù u kích thước lớn nhưng vẫn có thể thực hiện phẫu thuật nội soi 3 chiều cắt tuyến thượng thận.

Tài liệu tham khảo

1. Daniela S, Gregory T (2009) *Ganglioneuroma of the adrenal gland*. Journal of Urology 182: 714-715.
2. Georger B, Hero B, Harms D (2001) *Metabolic activity and clinical features of primary ganglioneuromas*. Cancer 91(10): 1905-1913.
3. Irina B, Shrikant T, Muhammad S (2016) *The diagnostic performance of adrenal biopsy: A systematic review and meta-analysis*. European Journal of Endocrinology 175(2): 65-80.
4. Lonergan GJ, Schwab CM, Suarez ES (2002). *Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: Radiologic-pathologic correlation*. Radiographics 22: 911-934
5. Mackie GC, Shulkin BL, Ribeiro RC (2006) *Use of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab 91: 2665-2671.
6. Maurizio I, Francesca T et al (2017) *Adrenal ganglioneuroma: The Padua Endocrine Surgery Unit experience*. International Journal of Surgery, 41(1): 013-108
7. Mylonas KS, Schizas D, Economopoulos KP (2017) *Adrenal ganglioneuroma: What you need to know*. World Journal Clinical Cases 5(10): 373-377.
8. Shawa H, Elsayes KM, Javadi S (2014) *Adrenal ganglioneuroma: Features and outcomes of 27 cases at a referral cancer centre*. Clin Endocrinol 80: 342-347.
9. Spinelli C, Rossi L, Barbetta A (2015) *Incidental ganglioneuromas: A presentation of 14 surgical cases and literature review*. Journal of Endocrinological Investigation 38(5): 547-554.