

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG U TẾ BÀO MẦM NỘI SỌ TRẺ EM

Nguyễn Thùy Dung¹, Lê Thị Thùy Dung^{2,3}, Trần Thu Hà³, Nghiêm Ngọc Linh³, Phạm Thị Hồng³, Phùng Tuyết Lan¹

¹Trung tâm Nhi, Bệnh viện Đa khoa quốc tế Vinmec Times City

²Bộ môn Nhi, Trường Đại học Y Hà Nội

³Trung tâm Ung thư, Bệnh viện Nhi Trung ương

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: U tế bào mầm nội sọ là những khối u ác tính hiếm gặp, chủ yếu được phát hiện ở thanh thiếu niên và những người trẻ tuổi. Các dấu hiệu lâm sàng phụ thuộc vào vị trí và kích thước của khối u.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu được thực hiện trên 50 trẻ mắc u tế bào mầm nội sọ được chẩn đoán tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 01/2016 đến 12/2022

Kết quả: Tuổi trung bình mắc bệnh là $8 \pm 4,6$ tuổi và tỉ lệ nam/nữ là 2/1. Triệu chứng lâm sàng phổ biến là đau đầu, nôn và/hoặc rối loạn nội tiết. Đa số là trường hợp u đơn độc. Vị trí khối u thường gặp ở vùng tuyến tùng và/hoặc trên yên. U tế bào mầm nội sọ dòng không tinh chiếm 72%, dòng tinh 28%. Khối u dòng mầm không tinh có kích thước trung bình lớn hơn, gây giãn não thất và biểu hiện tăng chỉ số AFP, β - HCG nhiều hơn dòng tinh.

Kết luận: Khối u tế bào mầm nội sọ có biểu hiện lâm sàng đa dạng tùy theo vị trí, kích thước và mô bệnh học khối u.

Từ khóa: U tế bào mầm nội sọ, trẻ em, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

ABSTRACT

CLINICAL AND SUBCLINICAL CHARACTERISTICS OF INTRACRANIAL GERM CELL TUMOR IN CHILDREN

Nguyen Thuy Dung¹, Le Thi Thuy Dung^{2,3}, Tran Thu Ha³, Nghiem Ngoc Linh³, Pham Thi Hong³, Phung Tuyet Lan¹

Background: Intracranial germ cell tumors (IGCTs) are rare malignant neoplasms that arise predominantly in adolescents and young adults. Clinical presentations depend on primary location and size of tumor.

Methods: A cross - sectional descriptive, retrospective study was conducted on 50 children with IGCTs diagnosed at Children National Hospital during 01/2016 to 12/2022.

Results: The mean age of the disease is 8 ± 4.6 years old. The male/female ratio was 2/1. Common clinical symptoms were headache, vomiting and/or endocrine disturbances. Most cases were solitary tumours (92%). Tumor was located most commonly found in the pineal gland and/or suprasellar region. Non - germinomas accounted for 72% and germinoma - 28%. Non - germinoma IGCTs are larger in size, more ventriculomegaly condition, higher AFP, β - HCG level than germinoma IGCTs.

Conclusions: IGCTs in children had variable clinical manifestations depending on location, size and pathology of the tumor.

Keywords: Intracranial Germ cell tumors, children, clinical and subclinical characteristics.

Ngày nhận bài: 06/8/2023. Ngày chỉnh sửa: 07/9/2023. Chấp thuận đăng: 13/10/2023

Tác giả liên hệ: Phùng Tuyết Lan. Email: lan.pt@vinuni.edu.vn. SĐT: 0983951305

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo WHO, u tế bào mầm nội sọ (IGCTs) được phân loại thành dòng tế bào mầm tinh và tế bào mầm không tinh. IGCTs là bệnh hiếm gặp, chiếm khoảng 5% u tế bào mầm và 0.5 - 3% khối u hệ thần kinh trung ương [1, 2]. Do biểu hiện của bệnh rất đa dạng nên việc chẩn đoán cần dựa trên cả triệu chứng của người bệnh và các xét nghiệm cận lâm sàng cần thiết. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu “Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng u tế bào mầm nội sọ ở trẻ em” tại Bệnh viện Nhi Trung ương để tìm hiểu rõ hơn về bệnh lý này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

50 bệnh nhi từ 0 - 15 tuổi được chẩn đoán IGCTs tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 1/2016 đến 12/2022 (36 trẻ được chẩn đoán IGCTs dòng không tinh và 14 trẻ được chẩn đoán IGCTs dòng tinh). Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân dựa trên nguyên tắc chẩn đoán: Đối với IGCTs không tinh: xét nghiệm mô bệnh học, hoặc AFP và/hoặc β - HCG trong dịch não tủy và/hoặc huyết thanh tăng kết hợp với kết quả phù hợp trên chẩn đoán hình ảnh. Giá trị AFP và β - HCG trong huyết thanh, dịch não tủy tăng khi: AFP > 25 ng/ml; β - HCG > 50 UI/l. Đối với IGCTs dòng tinh: xét nghiệm mô bệnh học hoặc u ở hai vị trí tuyến tùng và trên yên trên hình ảnh chụp MRI/CT sọ não.

Tất cả các bệnh nhi đều được làm xét nghiệm tế bào dịch não tủy để tìm tế bào di căn cùng với định lượng AFP, β - HCG và chụp MRI tủy sống.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu. Tất cả bệnh nhi đều được đánh giá triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng ngay trong thời gian đến khám hoặc nhập viện. Sau đó, các trẻ này được thống nhất chẩn đoán IGCTs thông qua hội chẩn đa chuyên ngành tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Các kết quả MRI/CT sọ não, giải phẫu bệnh tại các bệnh viện khác chuyển đến (nếu có) đều được hội chẩn lại với các chuyên khoa liên quan. Xét nghiệm AFP, β - HCG được thực hiện tại Khoa Sinh hóa của Bệnh viện Nhi Trung ương hoặc Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu về bệnh nhân được quản lý bằng phần mềm Excel 2016 và xử lý bằng SPSS version 20.0.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm lâm sàng

Tuổi nhỏ nhất lúc chẩn đoán là 1 ngày tuổi, lớn nhất là 15 tuổi. Tuổi trung bình mắc bệnh là $8 \pm 4,6$ tuổi. Bệnh nhi IGCTs dòng tinh nhỏ nhất là 8 tuổi trong khi dòng không tinh được chẩn đoán ngay từ thời kỳ sơ sinh.

Tỉ lệ nam/nữ xấp xỉ 2/1.

Bảng 1: Các triệu chứng lâm sàng đầu tiên của bệnh nhi

Triệu chứng	n (50)	%
Không triệu chứng	2	4
Bỏ bú	2	4
Thay đổi thị giác	1	2
Đái nhạt	13	26
Dậy thì sớm	2	4
Co giật, liệt	5	10
Đau đầu, nôn	25	50

Nôn và đau đầu là triệu chứng thường gặp nhất, chiếm 50% số trường hợp IGCTs. Ở vị trí thứ 2 là triệu chứng đái nhạt (26%). Co giật và liệt khu trú chiếm 10%.

2 vị trí thường gặp nhất của IGCTs là tuyến tùng và tuyến yên. U vùng tuyến tùng, triệu chứng nổi bật là đau đầu, nôn, chiếm 64,7%. Các khối u vùng tuyến yên và trên yên gặp chủ yếu các triệu chứng của bệnh lý nội tiết gồm dậy thì sớm, đái nhạt, chiếm 69,2%.

Biểu hiện triệu chứng đối với khối u dòng tinh và không tinh được tóm tắt theo bảng 2.

Bảng 2: Triệu chứng lâm sàng theo mô bệnh học

	Dòng mầm tinh (14 ca) n (%)	Dòng mầm không tinh (36 ca) n (%)
Đau đầu, nôn	6 (24)	19 (76)
Co giật, liệt	1 (20)	4 (80)
Dậy thì sớm	0 (0)	2 (100)
Đái nhạt	7 (53,8)	6 (46,2)
Thay đổi thị giác	0 (0)	1 (100)
Bỏ bú	0 (0)	2 (100)
Không triệu chứng	0 (0)	2 (100)

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng u tế bào mầm nội sọ trẻ em

Thời gian trung bình từ khi trẻ có triệu chứng tại nhà cho đến khi được chẩn đoán bệnh là 2,9 tháng. Trong đó, có 2 trẻ nhập viện ngay từ 1 ngày tuổi do đã phát hiện khối u não từ thời kỳ bào thai lúc 22 tuần và 30 tuần.

3/50 trẻ được xác định di căn tại thời điểm chẩn đoán ở các vị trí não thất, tủy sống và màng não tủy.

3.2. Đặc điểm cận lâm sàng

3.2.1. MRI sọ não

46/50 (92%) bệnh nhân có u đơn độc và 4 bệnh nhân có 2 vị trí u (8%).

Đối với khối u đơn độc, vùng tuyến tủy có 17 ca (34%), chiếm tỷ lệ cao nhất; khối u vùng yên hoặc trên yên cũng là vị trí thường gặp gồm 13 ca (26%). Khối u ở cả hai vị trí có 4 ca (8%). Các vị trí khác bao gồm não thất ba (8%), bán cầu đại não (4%), thùy nhộng (4%), tiểu não (10%), hố sau (2%), đồi thị (2%), bán cầu tiểu não (2%).

Đối với khối u ở tuyến tủy, 14/17 ca (82.3%) có mô bệnh học là dòng mầm không tinh. 7/13 u ở vị trí tuyến yên và trên yên (53,8%) mô bệnh học là dòng mầm tinh.

So sánh các trường hợp u đơn độc, đường kính trung bình của khối u, kết quả là với u dòng không tinh: 34.36 ± 15.31 mm, u dòng tinh: 26.09 ± 7.5 mm. Như vậy, kích thước khối u dòng không tinh lớn hơn dòng tinh, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0.025$. Đặc biệt, 2 trẻ sơ sinh được phát hiện khối u từ tuần thai thứ 22 và 30 với đường kính trung bình 66.33 và 66 mm, là 2 bệnh nhi có khối u lớn nhất trong nghiên cứu của chúng tôi.

Bảng 3: Đặc điểm hình ảnh của khối u dòng tinh (ở một vị trí) và không tinh

	IGCTs dòng tinh	IGCTs dòng không tinh
Biến chứng giãn não thất	24,2%	75,8%
Phân đặc: phần dịch của khối u	5 : 5	6 : 21
Xuất huyết trong u (có: không)	0 : 14	3 : 33

Biến chứng giãn não thất gặp chủ yếu ở dòng không tinh. Về cấu trúc phần đặc và phần nang dịch, IGCTs dòng tinh có tỷ lệ tương đương trong khi dòng không tinh có cấu trúc nang dịch chiếm ưu thế. Đối với đặc điểm xuất huyết trong khối u, chúng tôi ghi nhận 3 khối không tinh và không có u dòng tinh.

3.2.2. Mô bệnh học

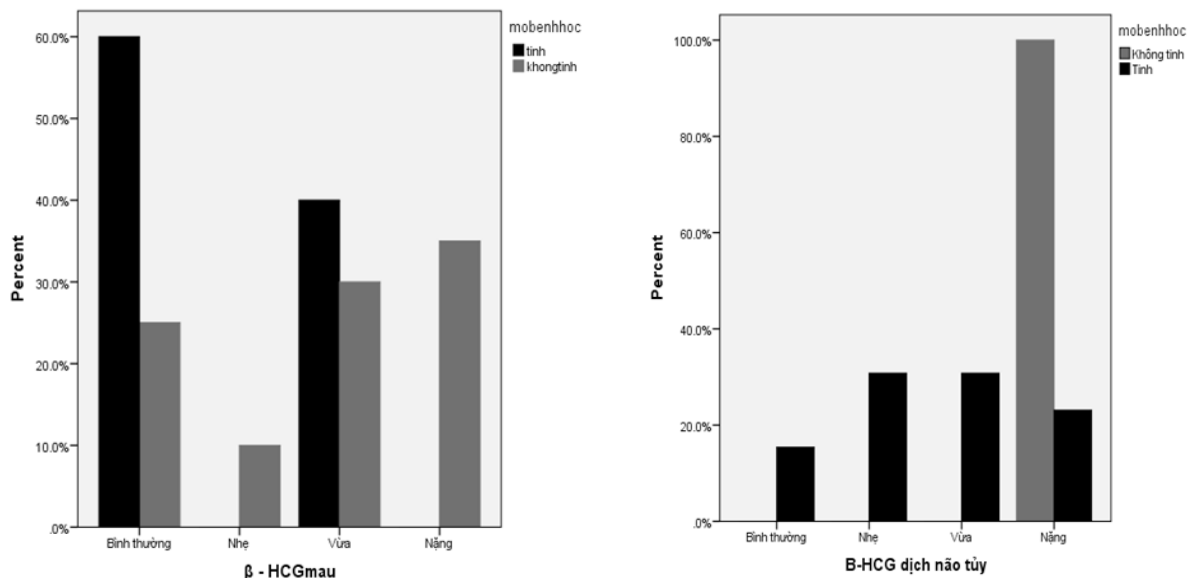
6 ca (12%) không làm giải phẫu bệnh nhưng vẫn được chẩn đoán dựa vào tiêu chuẩn MRI/CT sọ não và chỉ số AFP, β - HCG, trong đó 2 ca có u ở cả vị trí trên yên và tuyến tủy nên được chẩn đoán IGCTs dòng tinh, còn 4 ca có khối u nội sọ kết hợp với AFP, β - HCG tăng cao và được chẩn đoán IGCTs dòng không tinh. Như vậy, IGCTs dòng không tinh chiếm tỷ lệ 36/50 ca (72%) và dòng tinh 14/50 ca (28%).

Bảng 4: Tỷ lệ các khối u dòng không tinh theo giải phẫu bệnh

Loại mô bệnh học	n (28)	%
U quái trưởng thành	8	29
U quái chưa trưởng thành	6	21
U hỗn hợp tế bào	7	25
U túi noãn hoàng	4	14
U biểu mô bào thai	2	7
U nguyên bào nuôi	1	4

Trong 28 kết quả mô bệnh học IGCTs không tinh (4 trẻ không hồi cứu được, 2 trẻ không hồi cứu được), u thường gặp nhất là u quái trưởng thành, chưa trưởng thành và khối u hỗn hợp tế bào, ít gặp hơn là các dòng u túi noãn hoàng, u biểu mô bào thai, u nguyên bào nuôi.

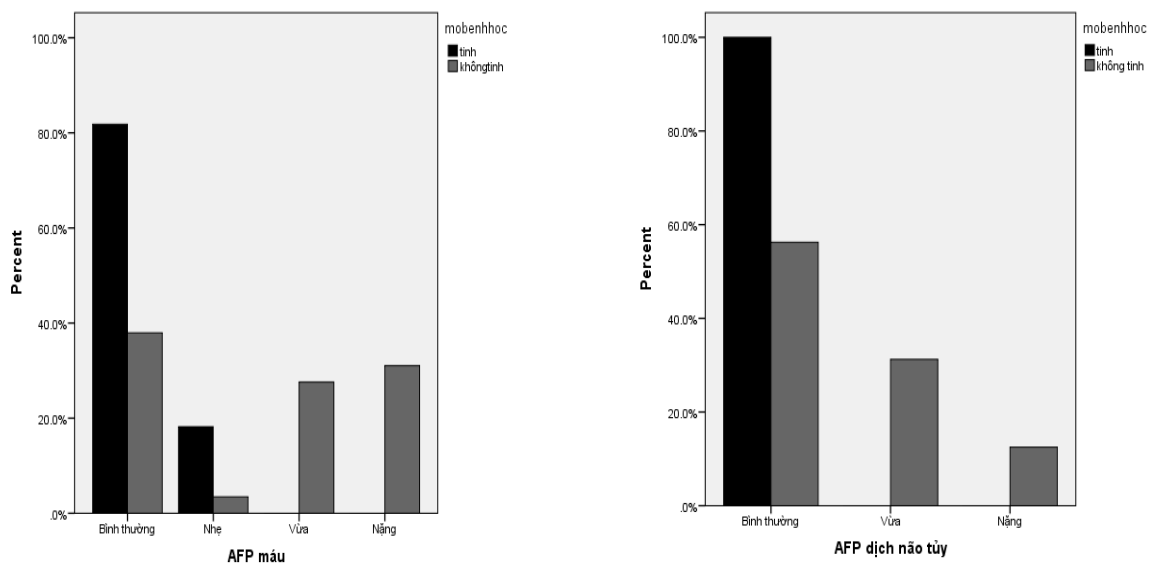
3.2.3. Chỉ số AFP, β - HCG trong máu và dịch não tủy



Hình 1: Giá trị β -HCG trong máu và dịch não tủy

Giá trị β - HCG quy ước: bình thường < 5, nhẹ 5 - 50, vừa 50 - 500, cao > 500 (IU/L)

Mức β - HCG trong máu và dịch não tủy thường tăng vừa hoặc không tăng đối với IGCTs dòng tinh nhưng tăng cao ở dòng không tinh.



Hình 2: Giá trị AFP trong máu và dịch não tủy

Giá trị AFP quy ước: Bình thường < 10, nhẹ 10 - 25, vừa 25 - 250, nặng > 250.

Tương tự như β - HCG, AFP thường tăng cao hơn ở IGCT dòng không tinh. Do không thống kê được toàn bộ chỉ số AFP và β - HCG nên chúng tôi tiến hành phân tích trên những số liệu hồi cứu được.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng

Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng, tuổi mắc bệnh IGCT thường từ trên 10 tuổi. Theo tổng hợp của Chương trình Theo dõi, Thống kê và Kết quả - thuộc

viện Ung thư Quốc gia Mỹ (SEER), tỷ lệ nam/nữ là 2/1 hoặc 3/1 tương đồng với kết luận từ báo cáo của chúng tôi [3]. Nilgun Kurucu cũng cho thấy tuổi mắc bệnh trung bình là 140 tháng [4]. Chúng tôi ghi nhận tuổi trung bình $8 \pm 4,6$ do có một số bệnh nhi

nhỏ tuổi, đặc biệt là 1 ngày tuổi được phát hiện u ngay ở thời kỳ bào thai.

Về tuổi bắt đầu được chẩn đoán theo mô bệnh học, Kaleigh Fetkco đưa ra u dòng tinh được phát hiện ở trẻ 7 tuổi trở lên, dòng không tinh là từ tuổi sơ sinh, phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi [5].

Đau đầu, nôn và các rối loạn nội tiết là triệu chứng hay gặp nhất, có thể do khối u vùng tuyến tùng chiếm tỷ lệ cao hơn u các vị trí khác. Cristina Partenope (2022) báo cáo số trẻ đau đầu chiếm đến 69%, nôn 50% phù hợp với đề tài của chúng tôi. Tác giả này đưa ra tỷ lệ các biểu hiện của ít nhất một bệnh lý nội tiết ở lần thăm khám đầu tiên của IGCTs là 67,3%, tương đồng chúng tôi [6].

Về biểu hiện lâm sàng theo mô bệnh học, chúng tôi thấy các triệu chứng đau đầu, nôn, liệt đều gặp chủ yếu ở dòng không tinh, cao hơn nghiên cứu của Roshan V.Sethi do khối u không tinh vùng tuyến tùng của chúng tôi nhiều hơn [7].

IGCTs thường có nhiều biểu hiện lâm sàng đa dạng tùy theo vị trí khối u. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự như Nilgun Kurucu với thời gian trung bình là 3 tháng [4].

4.2. Đặc điểm cận lâm sàng

4.2.1. MRI sọ não

Vị trí thường gặp nhất của IGCT là tuyến tùng, sau đó là vùng trên yên. Các vị trí khác có thể gặp như hạch nền, đồi thị, bán cầu đại não, tiểu não. Andrea C.Lo và cộng sự (2019) đưa ra kết luận về vị trí u với vùng tuyến tùng là 45.5%, trên yên 22,3%, tỷ lệ nhiều hơn trong nghiên cứu của chúng tôi [8]. Nilgun Kurucu tương đồng với chúng tôi khi đưa ra tỷ lệ khối u tuyến tùng là 38,4% [4].

Với khối u ở cả 2 vị trí tuyến tùng và trên yên, chúng tôi tổng kết được 4/50 ca (8%), phù hợp với tỷ lệ được Kaleigh Fetkco và cộng sự báo cáo (8 - 10%).

Khối u ở vị trí tuyến tùng gặp chủ yếu là dòng không tinh. Ngược lại, khối u vùng yên hoặc trên yên thường có mô bệnh học là dòng mầm tinh, tương đồng với nghiên cứu của Chih - Chun Wu [9].

Chih - Chun Wu và cộng sự (2017) tiến hành nghiên cứu trên MRI sọ não của 85 trẻ IGCTs trước phẫu thuật cũng cho thấy khối u dòng không tinh thường có kích thước lớn hơn đáng kể so với khối u dòng tinh, tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi [9].

Các đặc điểm của khối u về cấu trúc phân đặc, nang dịch và gây giãn não thất phù hợp với tác giả Chih-Chun Wu [9].

4.2.2. Mô bệnh học

Nhiều nghiên cứu đã kết luận rằng khối u tế bào mầm dòng tinh chiếm tỷ lệ nhiều hơn dòng không tinh. Andrea C.Lo đưa ra tỷ lệ dòng tinh lên tới 83,9%, không tinh 16,1% [8]. Nilgun Kurucu cũng kết luận tỷ lệ dòng tinh là 53,8%, không tinh là 46,2% [4]. Một nhóm tác giả người Nhật tổng kết trong nghiên cứu của họ có 60% IGCT dòng tinh [10].

Kết quả của chúng tôi không tương đồng với các tác giả này với tỷ lệ dòng không tinh là 72%, dòng tinh 28%. Tác giả Nguyễn Thị Quỳnh Như, Nguyễn Đình Văn và cộng sự (2022) nghiên cứu trên 14 trẻ tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 cũng cho thấy dòng không tinh 57,1%, dòng tinh 42,9% [11], có thể do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi nhiều hơn 4 lần. Tuy nhiên, điều này có thể đặt ra những nghiên cứu trong tương lai tại Việt Nam như môi trường, địa dư, đột biến gen ảnh hưởng đến tần số mắc bệnh và các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng...

Đối với u dòng không tinh, tỷ lệ khối u với mô bệnh học là u quái trưởng thành, chưa trưởng thành trong nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu của nhóm tác giả Nhật Bản (2019) [10]. Về khối u với thành phần hỗn hợp, nghiên cứu của chúng tôi có 7 ca, (25%), cao hơn so với tổng kết của nhóm tác giả Nhật Bản (6.5%). Tuy nhiên, một nhóm tác giả Nhật Bản khác (1997) lại cho kết quả u hỗn hợp tế bào chiếm tới 54.8%, tiếp theo là u quái trưởng thành, chưa trưởng thành lần lượt 21% và 7,7% [12]. Như vậy, kết quả có thể khác nhau giữa các thời điểm nghiên cứu nhưng chúng tôi nhận thấy u quái trưởng thành, chưa trưởng thành vẫn là dòng mô bệnh học chiếm ưu thế.

4.2.3. Chỉ số AFP, β - HCG trong máu và dịch não tủy

U tế bào mầm với các thành phần riêng biệt có đặc điểm lâm sàng, cấu trúc khác nhau và hóa mô miễn dịch khác nhau. Khối u túi noãn hoàng được phát hiện bằng AFP trong khi đối với ung thư nguyên bào nuôi lại là β - HCG. Chính vì vậy, u tế bào mầm dòng không tinh thường có 2 chỉ số này cao hơn. Giá trị của AFP, β - HCG trong máu và dịch não tủy trong nghiên cứu này cũng tương đồng với nghiên cứu của nhóm tác giả người Nhật (2019) [10].

V. KẾT LUẬN

U tế bào mầm nội sọ là khối u hiếm gặp, biểu hiện lâm sàng thường từ từ, tăng dần, đôi khi có thể cấp tính hoặc không triệu chứng. U thường gặp ở trẻ lớn với tuổi trung bình là $8 \pm 4,6$ tuổi, nam mắc bệnh nhiều hơn nữ. Khối u dòng không tinh thường gặp ở vị trí tuyến tùng với các triệu chứng tăng áp lực nội sọ và tăng giá trị của chất chỉ điểm u. Ngược lại, khối u dòng tinh lại gặp chủ yếu ở tuyến yên hoặc trên yên và biểu hiện của bệnh lý nội tiết. Ngoài ra, tỷ lệ IGCTs dòng không tinh là 72% chiếm ưu thế hơn so với dòng tinh 28%. Trong tương lai cần thực hiện các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để có thể có được các kết quả về dịch tễ toàn diện cho nhóm khối u này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mosbech CH, Rechnitzer C, Brok JS, et al. Recent advances in understanding the etiology and pathogenesis of pediatric germ cell tumors. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(4):263-70.
2. Schulte F, Russell KB, Cullen P, et al. Systematic review and meta-analysis of health-related quality of life in pediatric CNS tumor survivors. 2017;64(8):e26442.
3. Goodwin TL, Sainani K, Fisher PG. Incidence patterns of central nervous system germ cell tumors: a SEER Study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(8):541-4.
4. Kurucu N, Akyüz C, Varan A, et al. Primary intracranial germ cell tumors in children 36-year experience of a single center. *J Cancer Res Ther.* 2020;16(6):1459-1465.
5. Fetcko K, Dey M. Primary Central Nervous System Germ Cell Tumors: A Review and Update. *Med Res Arch.* 2018;6(3).
6. Partenope C, Pozzobon G, Weber G, et al. Endocrine manifestations of paediatric intracranial germ cell tumours: from diagnosis to long-term follow-up. *Endocrine.* 2022;77(3):546-555.
7. Sethi RV, Marino R, Niemierko A, et al. Delayed diagnosis in children with intracranial germ cell tumors. *J Pediatr.* 2013;163(5):1448-53.
8. Lo AC, Hodgson D, Dang J, et al. Intracranial Germ Cell Tumors in Adolescents and Young Adults: A 40-Year Multi-Institutional Review of Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106(2):269-278.
9. Wu CC, Guo WY, Chang FC, et al. MRI features of pediatric intracranial germ cell tumor subtypes. *J Neurooncol.* 2017;134(1):221-230.
10. Takami H, Fukuoka K, Fukushima S, et al. Integrated clinical, histopathological, and molecular data analysis of 190 central nervous system germ cell tumors from the iGCT Consortium. *Neuro Oncol.* 2019;21(12):1565-1577.
11. Như NTQ, Văn ND. Chẩn đoán và điều trị u tế bào mầm nội sọ tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 từ 05/2020 đến 05/2022. *Tạp chí Nhi khoa* 2022;15(2&3).
12. Matsutani M, Sano K, Takakura K, et al. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg.* 1997;86(3):446-55.