

KHỐI U WILMS HAI BÊN Ở TRẺ MẮC HỘI CHỨNG DENYS DRASH

Nguyễn Thị Kim Hoa¹, Phạm Ngọc Hùng², Trần Kiêm Hào¹

¹Trung tâm Nhi, Bệnh viện Trung ương Huế

²Khoa Ngoại Thận Tiết Niệu, Bệnh viện Trung ương Huế

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: U Wilms là ung thư thận thường gặp nhất ở trẻ em. Trong khi hầu hết các khối u Wilms đơn thuần, nhưng xấp xỉ khoảng 5% kết hợp với hội chứng Denys Drash, có kèm theo các biểu hiện như hội chứng thận hư khởi phát sớm, rối loạn phát triển giới tính.

Ca lâm sàng: Chúng tôi báo cáo ca trẻ 10 tháng tuổi vào viện vì u Wilms hai bên, hội chứng thận hư, tinh hoàn bên trái chưa xuống. Trẻ được phân tích gen phát hiện có đột biến gen WT1. Sau khi trẻ được phẫu thuật cắt bỏ u và thận phải, kết quả giải phẫu bệnh cho thấy mẫu u cũng có đột biến gen WT1. Hiện trẻ đang được tiếp tục điều trị bằng hóa chất.

Kết luận: Phân tích gen cho kết quả đột biến gen WT1 phù hợp với hội chứng Denys Drash. Đây là một hội chứng hiếm gặp và có tiên lượng xấu do tiến triển đến suy thận.

Từ khóa: U Wilms hai bên, hội chứng thận hư, đột biến WT1.

ABSTRACT

BILATERAL WILMS' TUMOR IN DENYS DRASH SYNDROME: A CASE REPORT

Nguyen Thi Kim Hoa¹, Pham Ngoc Hung², Tran Kiem Hao¹

Introduction: Wilm's Tumor (WT) is the most common childhood kidney cancer. Whereas most WTs are isolated, approximately 5% are associated with Denys Drash syndrome, with additional manifestations such as early-onset nephrotic syndrome and disorders of sexual development.

Case: A 10-month-old male child presented with abdominal pain. Computed tomography (CT) scan and laboratory tests showed he had bilateral Wilm's tumor, nephrotic syndrome and left undescended testicle. Genetic test showed WT mutation. He was removed the right tumor and the right kidney. He is now receiving chemotherapy.

Conclusion: The genetic test revealed WT1 mutation which is compatible with Denys Drash Syndrome. This is a rare syndrome and has poor prognosis due to progress to kidney failure.

Keywords: Bilateral Wilms' tumor, nephrotic syndrome, WT1 mutation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Khối u Wilms (u nguyên bào thận) là loại ung thư thận ở trẻ em phổ biến nhất, chiếm tỷ lệ khoảng 1/10.000 trẻ. Khối u Wilms thường gặp ở trẻ dưới 5 tuổi [1]. Khuynh hướng di truyền đối với khối u Wilms được quan sát thấy ở hai hội chứng bẩm sinh có kiểu hình hơi giống nhau. Thứ nhất, hội chứng

WAGR, trong đó khối u Wilms có liên quan đến chứng mất mắt (không có hoặc dị dạng mắt), dị tật hệ sinh dục tiết niệu và chậm phát triển về trí tuệ. Hội chứng thứ hai là hội chứng Denys Drash, đây là một rối loạn hiếm gặp, bao gồm ba hội chứng: Bất thường về chức năng thận (Hội chứng thận hư bẩm sinh), Ung thư xuất phát từ thận (Wilms

Ngày nhận bài: 12/6/2024. Ngày chỉnh sửa: 28/7/2024. Chấp thuận đăng: 07/8/2024

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Kim Hoa. Email: kimhoa.fmi@gmail.com. ĐT: 0935645836

Khối u Wilms hai bên ở trẻ mắc hội chứng Denys Drash

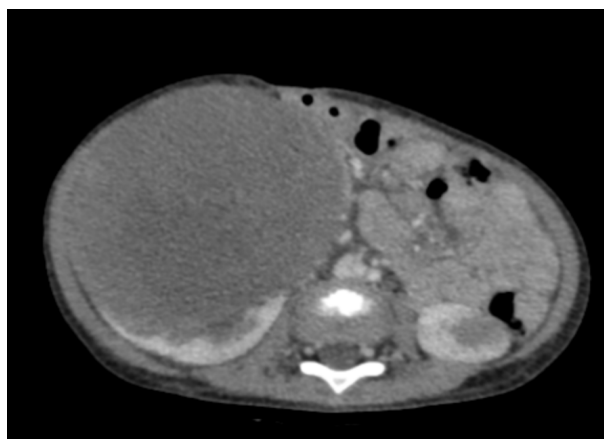
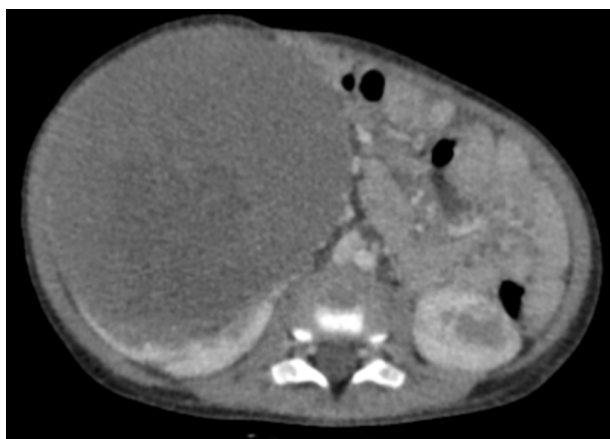
tumor), Rối loạn phát triển giới tính ảnh hưởng tới trẻ trai. Hầu hết các trẻ nữ có bộ phận sinh dục bình thường [2]. Bệnh được báo cáo lần đầu tiên vào năm 1967. Tần suất bị DDS không được biết rõ, theo các y văn thì hiện tại có hơn 200 ca được báo cáo kể từ năm 1967 trên toàn thế giới [3]. DDS là một rối loạn di truyền gây ra bởi đột biến gen ức chế khối u Wilms, WT1. Phần lớn các đột biến xảy ra ở một trong hai vùng gen nằm trên nhiễm sắc thể 11, được gọi là exon 8 hoặc exon 9 [4-6].

Khối u Wilms xảy ra ở khoảng 90% số người bị ảnh hưởng và đôi khi là dấu hiệu lâm sàng đầu tiên của hội chứng Denys Drash. Các dấu hiệu của khối u Wilms có thể bao gồm chướng bụng, tiểu máu, tiểu ít, sốt nhẹ, chán ăn, xanh xao, sụt cân. Độ tuổi trung bình khi phát hiện là 12,5 tháng trong các trường hợp liên quan đến hội chứng Denys-Drash, trái ngược với 36 tháng ở những bệnh nhân có khối

u Wilms đơn độc không có hội chứng Denys-Drash. Tiên lượng bệnh xấu do tiến triển thành suy thận giai đoạn cuối xảy ra trong vòng vài tuần đến 2 năm kể từ thời điểm chẩn đoán hoặc trước 3 tuổi [7]. Chúng tôi báo cáo ca lâm sàng hiếm gặp, từ đó đưa ra hướng điều trị cụ thể trên bệnh nhân và khuyến cáo tầm soát bệnh trên các ca có hội chứng u Wilms hai bên.

II. BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Trẻ trai 12 tháng vào viện vì lý do sốt, bụng chướng to. Siêu âm và CT scan phát hiện u thận hai bên. Kích thước u thận phải: 9,5x9,2x9,6 cm, kích thước u thận trái: 1,5x0,9x1,2 cm. Trẻ được chụp thêm CT phổi để đánh giá di căn, nhưng không thấy di căn phổi và được chẩn đoán u thận hai bên. Trẻ được tiến hành điều trị 4 tuần với hóa chất Vincristine + Actinomycine theo phác đồ SOP 2016.



Hình 1: Hình ảnh u thận hai bên tại thời điểm chẩn đoán bệnh

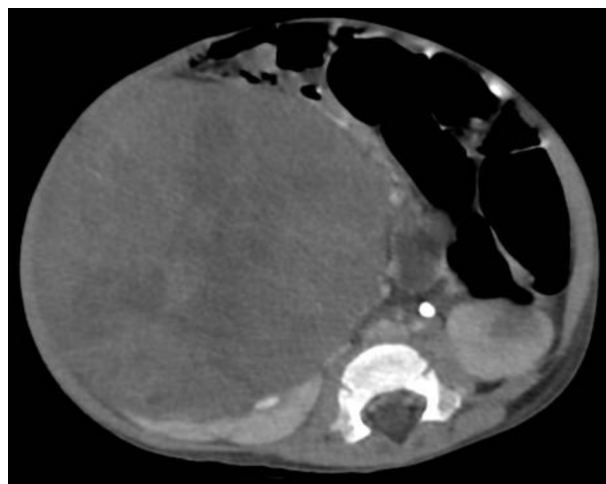
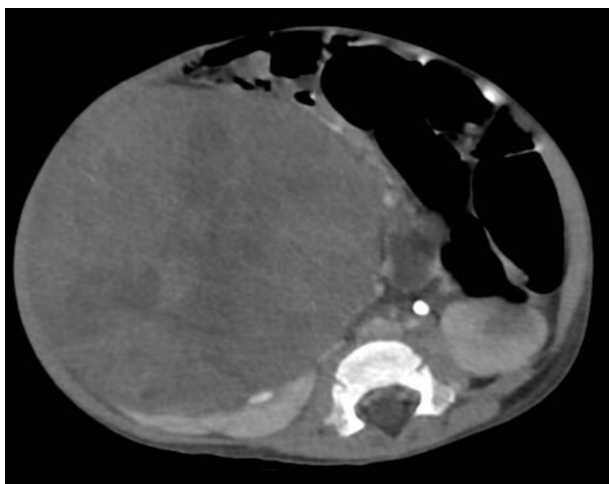
Sau đó, trẻ chưa cải thiện và trẻ được chuyển đến Bệnh viện Trung ương Huế. Tại Bệnh viện Trung ương Huế, qua thăm khám ghi nhận trẻ có những triệu chứng như: Trẻ sốt 39 độ C, phù hai chân, nhịp tim dao động từ 180-190 lần/phút, huyết áp cao 110/70 mmHg. Tinh hoàn bên trái chưa xuống, tinh hoàn phải chưa xuống sau sinh và đã được phẫu thuật đưa xuống. Bụng chướng căng và sờ thấy khối u to bên phải. Trẻ được cho làm các xét nghiệm và sau khi tổng hợp các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng, trẻ có những hội chứng sau: U Wilms hai bên; hội chứng thận hư

(phù, albumin máu 18,3 g/l, tỷ lệ protein niệu/creatinine niệu = 4.228 > 200); Bất thường về bộ phận sinh dục (tinh hoàn bên trái chưa xuống, còn nằm trong ống bẹn, tinh hoàn phải đã được phẫu thuật đưa xuống). Bên cạnh đó, trẻ còn có các hội chứng kèm theo như: hội chứng suy tim (nhịp tim nhanh, siêu âm tim EF giảm 35%, Pro-BNP tăng cao: 19.296 pg/ml), hội chứng nhiễm trùng (sốt, CRP tăng: 75,8 mg/gl, bạch cầu tổng/bạch cầu trung tính tăng cao: 22,2/13,2 x10⁹/l, Ig G giảm). Đứng trước một đứa trẻ với ba hội chứng nổi bật về U Wilms hai bên, hội chứng

Khối u Wilms hai bên ở trẻ mắc hội chứng Denys Drash

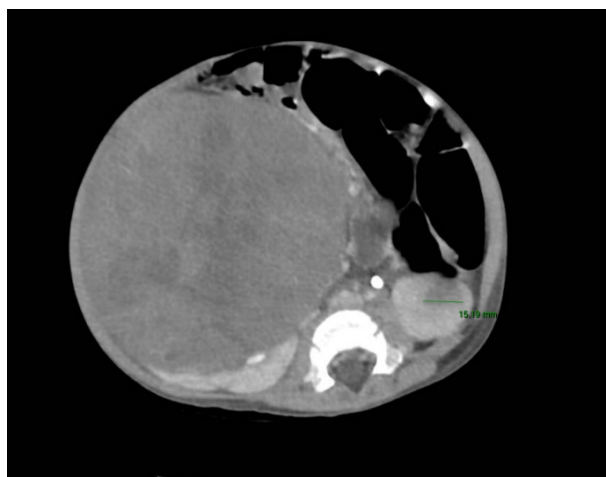
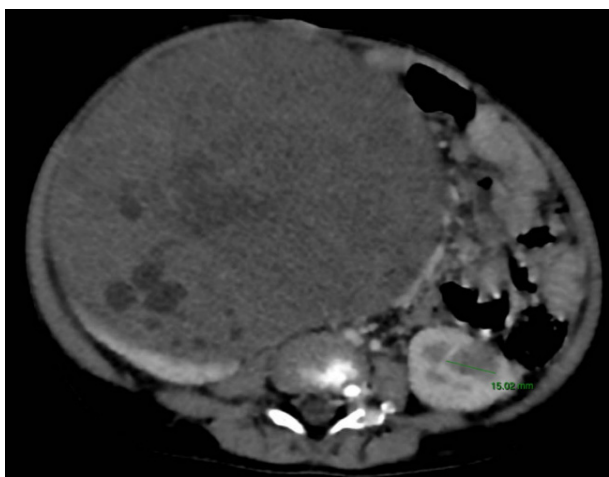
thận hư và bất thường về hệ sinh dục, chúng tôi nghi ngờ hội chứng Denys Drash, và cho tiến hành làm xét nghiệm karyotype, gen WT1. Đồng thời, điều trị tích cực tình trạng nhiễm trùng (meropenem + amikacine + pentaglobuline), suy tim, tăng huyết áp (enalapril, digoxin, lasix).

Sau khi tình trạng nhiễm trùng, suy tim cải thiện, trẻ được chụp phim bụng kiểm tra. Kết quả cho thấy kích thước khối u thận phải: 11,4x11x12,3 cm, kích thước khối u thận trái: 1,3x1,4x1,5 cm (tăng kích thước so với thời điểm ban đầu).



Hình 2: Hình ảnh u thận hai bên sau 4 tuần điều trị

Nhận xét khối u không thay đổi kích thước sau 4 vòng hóa chất, nên trẻ được thay đổi qua hóa chất Carboplatin + Etoposide. Sau hai vòng hóa chất, khối u không nhỏ lại, nhưng lại lớn hơn, kích thước khối u thận P không thay đổi. Kích thước khối u thận P: 12 x 14x14 cm, kích thước u thận trái: 1,5 x 1,5 cm. Chức năng thận hiện tại bình thường. Kết quả phân tích karyotype bệnh nhân là 46 XY, kết quả gen cho thấy bệnh nhân có đột biến gen WT1: dị hợp tử, ở nhiễm sắc thể 11, nucleotid c.1387 C thay thế c.1387 T, phù hợp với chẩn đoán hội chứng Denys Drash. Sau quá trình điều trị enalapril, biểu hiện hội chứng thận hư có cải thiện.



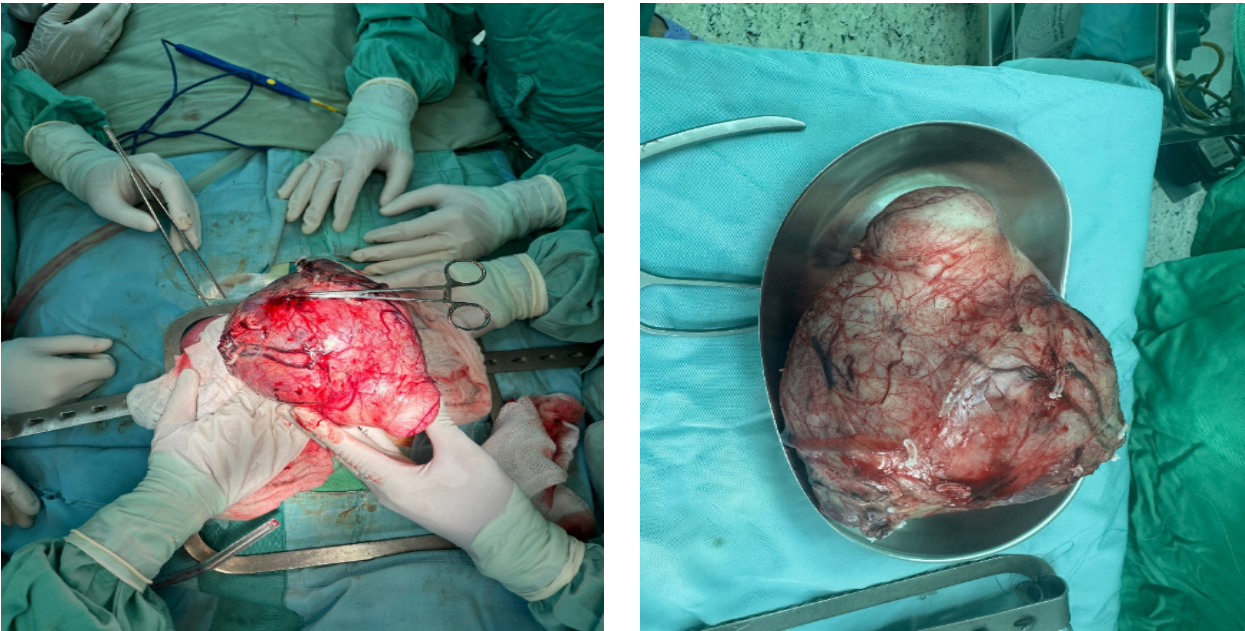
Hình 3: Hình ảnh u thận hai bên sau 2 vòng hóa chất Carboplatin + Etoposide

Khối u Wilms hai bên ở trẻ mắc hội chứng Denys Drash

Bảng 1: Kết quả phân tích gen WT1.

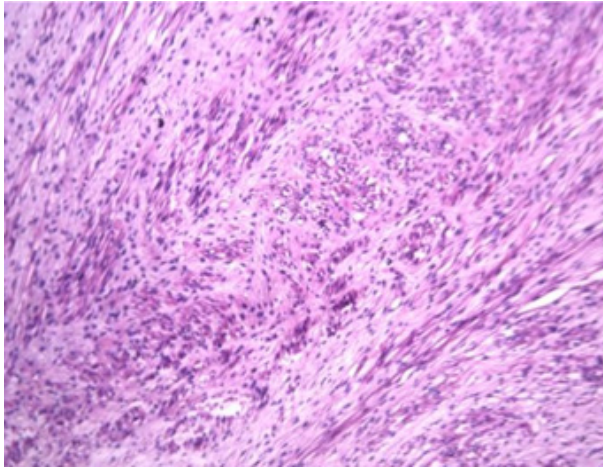
Gen	Dạng di truyền	Đồng/Dị hợp	Vị trí	Thay đổi Nucleotit/ Protein	Hệ quả	Kiểu hình	Phân lớp đột biến
WT1	Trội (AD) Mắc phải (Smu)	Dị hợp tử	chr11: 32392032	NM_024426.6 c.1387C>T (NP_077744.4: p.Arg463Ter)	Đột biến Ngưng dịch mã	1.Denys Drash syndrome (AD, Smu) 2.Frasier syndrome (AD, Smu) 3.Meacham syndrome 4.Mesothelioma, somatic 5. Nephrotic syndrome, type 4 (AD). 6. Wilms tumor, type 1 (AD, Smu)	Gây bệnh

Trẻ được hội chẩn toàn viện và quyết định phẫu thuật cắt bỏ u và thận P. Trẻ đã được phẫu thuật cắt bỏ u và thận P (nặng 1.4 kg) và sau phẫu thuật trẻ nhanh chóng bình phục.



Hình 4: Hình ảnh phẫu thuật cắt bỏ u và thận P

Sau đó, trẻ được gửi mẫu bệnh phẩm đến Bệnh viện nghiên cứu trẻ em St.Jude để xem lại cũng như để phân tích đột biến gen trên mẫu u. Kết quả giải phẫu bệnh kết luận: thành phần mô của nguyên bào thận là chất đậm (trung mô).



Hình 5: Hình ảnh giải phẫu bệnh khối u: thành phần nguyên bào cơ vân, các tế bào nhân phòng to, bào tương ưa acid, có những hạt thừa. Các tế bào này xếp thành bè nối liền nhau. Mô đệm giàu sợi keo. Kết luận chất đệm (trung mô)

Hóa mô miễn dịch cho thấy Desmin dương tính, Myogenein, myoD1, và WT1 : âm tính. Các chất nhuộm cytokeratin và Pax8 nhấn mạnh các ống thận. Không thấy hình ảnh bất sản và không thấy sự dương tính đặc biệt cho p53. Điều này phù hợp với u Wilms tế bào trung mô. Phân tích gen trên khối u cho thấy đột biến gen WT1 (chiếm 75%) và CTNNB1 (chiếm 22%).

Hiện tại, trẻ đang được tiếp tục hóa chất để điều trị u thận bên trái, thuốc enalapril điều trị hội chứng thận hư. Trẻ khỏe mạnh, linh hoạt, huyết áp đã trở về bình thường.

III. BÀN LUẬN

Bệnh nhân này có đầy đủ ba hội chứng: U nguyên bào thận hai bên, hội chứng thận hư và bất thường về bộ phận sinh dục (tinh hoàn cả hai bên đều chưa xuống ở trẻ sinh đủ tháng, sau đó trẻ đã được phẫu thuật đưa tinh hoàn phải xuống sau sinh, tinh hoàn trái hiện vẫn nằm trong ống bẹn). Chính vì vậy, chúng tôi nghĩ đến hội chứng Denys Drash. Bên cạnh đó xét nghiệm karyotype bệnh nhân bình thường 46XY, bệnh nhân có đột biến gen WT1 dị hợp tử ở nhiễm sắc thể 11, nucleotid c.1387 C, thay thế c.1387 T. Điều này càng khẳng định chắc chắn hội chứng Denys Drash trên bệnh nhân này. Trên bệnh nhân này, hội chứng này đã bị bỏ sót tại thời

điểm chẩn đoán ban đầu, điều này cũng là một lời nhắc nhở cho các bác sĩ lâm sàng, cần phải tầm soát kỹ hơn ở những bệnh nhân u thận hai bên. Trên bệnh nhân này, sau 4 tuần điều trị hóa chất, trẻ xuất hiện hội chứng nhiễm trùng, suy tim, điều này liên quan đến giảm bạch cầu hạt sau điều trị hóa chất, và huyết áp cao trong hội chứng thận hư không được điều trị.

Theo tác giả Elena Torban và cộng sự, trong khi đột biến ở một bản sao của gen WT1 cũng đủ gây ra bệnh thận và rối loạn phát triển giới tính. Sản phẩm bất thường của một bản sao của gen WT1 đột biến sẽ cản trở chức năng của bản sao gen WT1 không bị ảnh hưởng và làm thay đổi chức năng điều hòa bình thường của nó. Điều này đủ để gây ra bệnh thận và rối loạn phát triển giới tính. Thế nhưng khối u Wilms là do đột biến ở cả hai bản sao của gen WT1. Đột biến đầu tiên ở một bản sao duy nhất của gen WT1 (lần tấn công đầu tiên) dẫn đến sự tồn tại của một mô không biệt hóa ở thận đang phát triển, được gọi là trung mô. Sau đó, một đột biến khác (lần tấn công thứ hai) ở bản sao thứ hai gây ra sự phát triển tế bào không kiểm soát được ở thận và hình thành khối u Wilms [8]. Chính vì thế, đối chiếu trên bệnh nhân của chúng tôi, bệnh nhân có đột biến gen WT1 dị hợp tử.

Điều đáng quan tâm ở trên bệnh nhân này là vấn đề điều trị. Cho đến thời điểm hiện tại, điều trị Denys Drash vẫn là một thách thức bởi vì chiến lược quản lý tối ưu chưa được thiết lập [7]. Điều trị hiện nay chủ yếu là cân bằng dịch, điện giải, phát hiện và điều trị sớm u Wilms, quản lý suy thận.

Đối với khối u Wilms hai bên, có hai chiến lược quản lý chính đã được đề xuất: chỉ cắt thận hai bên sau khi bệnh thận tiến triển thành suy thận giai đoạn cuối, hoặc cắt thận hai bên dự phòng trước khi tiến triển thành suy thận không hồi phục để tránh phát triển khối u Wilms và có khả năng rút ngắn tổng thời gian lọc máu. Và điều đáng lưu ý là một số bệnh nhân với khối u Wilms hai bên trong hội chứng Denys Drash thường kém đáp ứng với hóa chất [7, 9]. Theo báo cáo của tác giả Gariépy, có 6 ca chẩn đoán Denys Drash với khối u Wilms, tuổi trung bình lúc chẩn đoán là 10 tháng. Trong hai ca bị u Wilms hai bên, cả hai ca đều được phẫu thuật

trước, tiến hành hóa chất sau mổ. Sau đó cả hai đều tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối, và phải ghép thận. Đối với bốn ca u Wilms một bên, có hai ca hóa chất trước sau đó phẫu thuật, sau đó theo dõi một thời gian (tại thời điểm 36 tháng), trẻ vẫn khỏe mạnh, chưa thấy có biểu hiện u tái phát hay suy thận. Ca thứ ba được tiến hành hóa chất trước, phẫu thuật sau. Sau đó trẻ tiến triển đến suy thận và đã được ghép thận. Ca thứ tư sau đó phát triển thành u Wilms hai bên, trẻ được phẫu thuật, nhưng sau đó bệnh tiến triển đến suy thận và đã được ghép thận [7]. Hay theo tác giả Roca, qua quá trình theo dõi ba trẻ bị hội chứng Denys Drash, đã cho thấy cả ba đều phát triển u Wilms 9 tháng sau khi chẩn đoán hội chứng thận hư đề kháng corticoid. Cả ba ca đều được điều trị bằng phẫu thuật, hóa chất. Tuy nhiên, bệnh tiến triển suy thận và cả ba đều được ghép thận [9]. Điều này phù hợp trên bệnh nhân của chúng tôi, bệnh nhân không đáp ứng với hóa chất ban đầu Vincristine + Actinomycine, cũng như lúc thay sang loại hóa chất: Carboplatin + Etoposide. Chính vì thế, chúng tôi quyết định phẫu thuật bóc u kèm cắt bỏ thận P. Nguyên nhân khiến chúng tôi không tiến hành phẫu thuật bóc u thận trái đồng thời, để tránh tình trạng suy thận xảy ra sau phẫu thuật theo báo cáo của các y văn trên thế giới [1]. Sau phẫu thuật, bệnh nhân của chúng tôi đã hồi phục hoàn toàn và không xảy ra tai biến gì. Giải phẫu bệnh cho thấy mô học là u Wilms tế bào trung mô, phân loại nguy cơ trung bình và mẫu tế bào u có hai đột biến đồng thời ở gen WT1 và CTNNB1. Theo y văn, những bệnh nhân có phối hợp đồng thời hai đột biến trên, sẽ làm tăng nguy cơ phát triển u Wilms hai bên [10]. Với kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật xếp nguy cơ trung bình, chúng tôi sẽ tiến hành hóa chất theo phác đồ và đánh giá lại sự đáp ứng của khối u thận bên trái sau đó sẽ cân nhắc phẫu thuật cho bệnh nhân nếu cần.

Bên cạnh vấn đề điều trị u thận, chúng tôi còn lưu tâm đến vấn đề điều trị hội chứng thận hư trên những bệnh nhân Denys Drash, Bệnh nhân mắc hội chứng Denys-Drash phát triển hội chứng thận hư sớm, có tỷ lệ cao bị tăng huyết áp nặng, tiến triển nhanh

chóng đến bệnh thận giai đoạn cuối. Bệnh nhân không đáp ứng với corticoid, điều trị sẽ dùng thuốc ức chế men chuyển [11]. Trên bệnh nhân của chúng tôi, bệnh nhân có đáp ứng với thuốc enalapril, hiện tại albumin máu đã trở lại bình thường và protein niệu đã giảm. Tuy nhiên, về tiên lượng lâu dài trên bệnh nhân này khó. Theo y văn, hội chứng Denys Drash tiến triển thành suy thận giai đoạn cuối xảy ra trong vòng vài tuần đến 2 năm kể từ thời điểm chẩn đoán hoặc trước 3 tuổi, và ghép thận là một yêu cầu cần được thực hiện trên những bệnh nhân này [7, 9].

IV. KẾT LUẬN

Với những bệnh nhân có u Wilms hai bên, cần cảnh giác và tầm soát hội chứng Denys Drash để có hướng điều trị đúng và kịp thời cho bệnh nhi. Trong hội chứng Denys Drash, biểu hiện u Wilms thường xuất hiện sớm hơn, ở độ tuổi trung bình 12,5 tháng. Phẫu thuật bảo tồn thận nên được tiến hành sau khi dùng hóa chất. Tuy nhiên, tiên lượng về lâu dài xấu vì bệnh tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối và đòi hỏi thay thế thận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Leslie SW, Sajjad H, Murphy PB, Wilms Tumor, in StatPearls. 2024: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Hussain Sajjad declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Patrick Murphy declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
2. Bruening W, Bardeesy N, Silverman BL, Cohn RA, Machin GA, Aronson AJ, et al. Germline intronic and exonic mutations in the Wilms' tumour gene (WT1) affecting urogenital development. Nat Genet. 1992;1(2):144-8.
3. Friedman AL, Finlay JL. The Drash syndrome revisited: diagnosis and follow-up. Am J Med Genet Suppl. 1987;3:293-6.
4. Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE, Mauer SM, Manivel JC, Striegel JE, et al. Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. Cell. 1991;67(2):437-47.
5. Lipska-Zietkiewicz BS, WT1 Disorder, in GeneReviews((R)), M.P. Adam, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).

Khối u Wilms hai bên ở trẻ mắc hội chứng Denys Drash

6. Coppes MJ, Huff V, Pelletier J. Denys-Drash syndrome: relating a clinical disorder to genetic alterations in the tumor suppressor gene WT1. *J Pediatr*. 1993;123(5):673-8.
7. Gariépy-Assal L, Gilbert RD, Ziaugra A, Foster BJ. Management of Denys-Drash syndrome: A case series based on an international survey. *Clin Nephrol Case Stud*. 2018;6:36-44.
8. Torban E, Goodyer P. Wilms'tumor gene 1: lessons from the interface between kidney development and cancer. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2024;1(326):F3-F19.
9. Roca N, Munoz M, Cruz A, Vilalta R, Lara E, Ariceta G. Long-term outcome in a case series of Denys-Drash syndrome. *Clin Kidney J*. 2019;12(6):836-839.
10. Uschkereit C, Perez N, de Torres C, Kuff M, Mora J, Royer-Pokora B. Different CTNNB1 mutations as molecular genetic proof for the independent origin of four Wilms tumours in a patient with a novel germ line WT1 mutation. *J Med Genet*. 2007;44(6):393-6.
11. Lipska-Zietkiewicz BS, Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome Overview, in *GeneReviews((R))*, M.P. Adam, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).