

DOI: 10.59715/pntjimp.4.2.23

## U cơ vân đa ổ nguyên phát ở tim kèm đột biến gen phức hợp xơ cứng củ 2 (TSC2): Báo cáo một trường hợp hiếm gặp và hồi cứu y văn

Huỳnh Ngọc Linh<sup>1,2</sup>, Trịnh Đình Thế Nguyên<sup>2</sup>, Nguyễn Huy Thịnh<sup>3</sup>, Nguyễn Quang Phát<sup>4</sup>, Trương Đình Khải<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Bộ môn Giải Phẫu Bệnh, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, TpHCM

<sup>2</sup>Khoa Giải Phẫu Bệnh, Bệnh Viện Nhi Đồng 1, TpHCM

<sup>3</sup>Khoa Giải Phẫu Bệnh, Bệnh Viện Ung bướu, TpHCM

<sup>4</sup>Khoa Phẫu Thuật Tim Mạch, Bệnh Viện Nhi Đồng 1, TpHCM

<sup>5</sup>Bộ môn Ngoại Nhi, Đại học Y Dược, TpHCM

### Tóm tắt

Các khối u nguyên phát ở tim cực kỳ hiếm gặp và chỉ chiếm khoảng 0,71% tổng số các khối u ở tim, trong số các khối u này, u cơ vân ở tim còn hiếm hơn. Các u này thường được phát hiện trong những năm đầu đời khi đánh giá van hoặc tắc nghẽn dòng máu. Biểu hiện lâm sàng tùy thuộc vào vị trí, số lượng và kích thước u. U có thể gây ra rối loạn huyết động nghiêm trọng như tắc nghẽn đường ra thất trái hoặc gây rối loạn nhịp tim. Hơn 90 % u cơ vân đa ổ có dấu hiệu của phức hợp bệnh xơ củ. Phẫu thuật cắt bỏ khối u là phương pháp điều trị hiệu quả khi khối u lớn gây ra các biến chứng huyết động nặng hoặc rối loạn nhịp tim tái phát và kháng trị. Chẩn đoán mô bệnh học là chẩn đoán quyết định. Việc phát hiện đột biến dòng mầm trên 2 gen *TSC1* và *TSC2* có liên quan đến sự hình thành phức hợp xơ củ, góp phần chẩn đoán u cơ vân đa ổ ở tim, bệnh xơ củ và tư vấn di truyền cho gia đình bệnh nhân.

**Báo cáo ca:** Bệnh nhân nam hơn 1 tháng tuổi được chẩn đoán u tim, tắc nghẽn đường ra thất trái bằng siêu âm tim và MRI tim. Bệnh nhân được phẫu thuật tim, và các khối u (bên dưới van động mạch chủ và ở bờ tiểu nhĩ phải) đã được cắt bỏ. Xét nghiệm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch khẳng định là các u cơ vân. Bệnh nhân hồi phục tốt sau phẫu thuật. Ngoài ra, xét nghiệm sinh học phân tử cho thấy một đột biến trong gen *TSC2*.

**Kết luận:** Chúng tôi trình bày trường hợp này để chia sẻ những phát hiện về u này với các đồng nghiệp. Mặc dù đây là một trường hợp hiếm được báo cáo, chúng tôi hy vọng báo cáo về u này và tổng quan tài liệu có thể nâng cao nhận thức về khối u ở tim.

**Từ khóa:** U nguyên phát ở tim, U cơ vân, Phức hợp xơ cứng củ 2, Đường Ra Thất Trái (LVOT).

Ngày nhận bài:

20/02/2023

Ngày phản biện:

20/9/2023

Ngày đăng bài:

20/10/2023

Tác giả liên hệ:

Huỳnh Ngọc Linh

Email: huynhngoclinh@pnt.

edu.vn

ĐT: 0765462216

### Abstract

**Primary multiple cardiac rhabdomyomas associated with the tuberous sclerosis complex 2 (TSC2) gene mutation: A rare case report and literature review**

**Background:** Primary cardiac tumors are extremely rare and account for only about 0.71% of all cardiac tumours, among these tumours, the cardiac rhabdomyomas are even rarer. They are commonly discovered in the first years of life during an evaluation for a valve or other flow obstruction. The clinical features

depend on the site, number and dimensions of the tumors. The tumors can cause serious hemodynamic disturbances as obstruct the left ventricular outflow tract or arrhythmia. More than 90 % multiple cardiac rhabdomyomas have signs of tuberous sclerosis complex. The surgical resection is indicated when large tumours cause severe haemodynamic complications or recurrent resistant arrhythmias. The histopathological diagnosis is the decisive diagnosis. The detection of germline mutations on 2 genes TSC1 and TSC2 are related to the formation of tuberous fibrous complex, contributing to the diagnosis of multiple cardiac rhabdomyoma, tuberous sclerosis and genetic counseling for the patient's family.

**Case presentation:** An over 1-month-old boy was diagnosed with cardiac tumors, left ventricular outflow tract obstruction by echocardiography and cardiac MRI. He undergoes heart surgery, and the tumors (below the aortic valve and in the right auricle) were removed. Histopathological and immunohistochemical examination confirmed the rhabdomyomas. The patient recovered well after surgery. In addition, molecular biology testing revealed a mutation in the TSC2 gene.

**Conclusions:** We present this case to share our findings with the colleagues. Although a rarely reported case, we hope this cardiac rhabdomyoma case report and literature review can increase cardiac tumor awareness.

**Key words:** Primary Cardiac Tumors, Rhabdomyoma, Tuberous Sclerosis Complex 2, Left Ventricular Outflow Tract (LVOT).

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các khối u tim nguyên phát rất hiếm gặp và hầu hết có bản chất lành tính [7]. Các khối u di căn phổ biến hơn [5], [6]. U cơ vân ở tim chiếm 50 - 80% các loại u nguyên phát ở tim trẻ em [1], [2], [3]. U cơ vân tim ở thai nhi thường tăng kích thước cho đến khi sinh và có thể gây ra thai chết lưu trong tử cung và đột tử ở trẻ sơ sinh [8]. Khoảng một nửa số trường hợp u dần dần thoái triển sau khi sinh. Tuy nhiên, phẫu thuật cắt bỏ u trở nên cần thiết để ngăn ngừa đột tử ở những bệnh nhân có các triệu chứng nghiêm trọng, chẳng hạn như tắc nghẽn đường ra tâm thất trái hoặc rối loạn nhịp tim tái phát [7], [8].

Các u cơ vân ở tim thường xuất hiện với phức hợp xơ cứng củ (Tuberous Sclerosis Complex-TSC) và hơn 90% các u cơ vân đa ổ ở tim có liên quan đến TSC do hiện tượng đột biến gen TSC1 hoặc TSC2 gây ra [4], [7], [8].

Việc báo cáo ca lâm sàng này, có kết quả giải phẫu bệnh và kết quả đột biến gen giúp quý đồng nghiệp nâng cao nhận thức về nhóm bệnh lý do đột biến gen có tính di truyền, để chẩn đoán sớm, xử trí đúng và kịp thời các trường hợp có nguy cơ đe dọa tính mạng bệnh nhân và phát hiện bệnh lý liên quan trong gia đình bệnh nhân.

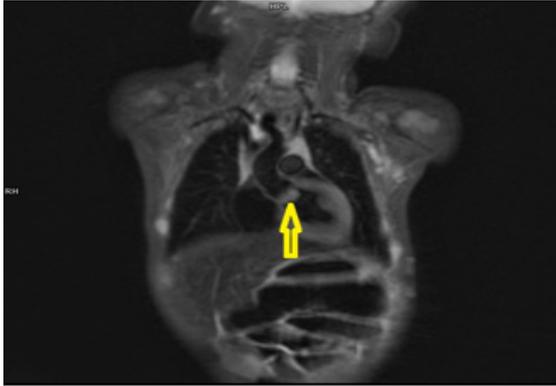
## 2. BÁO CÁO CA

Bệnh nhân nam, sinh thường đủ tháng ở bệnh viện tỉnh, cân nặng lúc sinh là 3 kg, không ghi nhận dị tật bên ngoài và không ghi nhận tiền sử gia đình về bệnh tim bẩm sinh. Bệnh nhân xuất hiện tím tái sau sinh, phát hiện có âm thổi bất thường ở tim, nên được chuyển vô bệnh viện Nhi Đồng 1 (Tp.HCM) để kiểm tra và xử trí. Kết quả khám lúc nhập viện khoa tim mạch (lúc khám bệnh nhân hơn 1 tháng tuổi) cân nặng 4,4 kg, chiều cao 65 cm (không suy dinh dưỡng), không sốt, không phát hiện bất thường về phát triển tâm thần vận động, khám tim phát hiện có âm thổi tâm thu cường độ 3/6 ở khoảng liên sườn III-IV, bờ trái xương ức. Khám thần kinh ghi nhận thóp phẳng, không dấu thần kinh khu trú. Sau đó bệnh nhân được siêu âm tim, kết quả là: tồn tại lỗ bầu dục  $d = 2$  mm, Shunt (T) - (P), theo dõi u cơ vân ở vách liên thất, hở và hẹp van động mạch chủ  $V = 2.6$  m/s, hở van ba lá 2/4, áp lực phổi PAPs = 29 mmHg, chức năng tim bình thường.

Sau đó, bệnh nhân được chụp cộng hưởng từ hạt nhân (MRI) tim, kết quả là:

Chức năng thất phải tốt, chức năng thất trái tốt. Khối u cơ tim đồng nhất, đồng tín hiệu với cơ tim, vị trí dưới van động mạch chủ (ĐMC)

gây hẹp đường ra thất trái (LVOT), đường kính 9.3mm x 6.7mm (mặt cắt sagittal) (Hình 1), 9,7 x 11,4mm (mặt cắt axial), giới hạn rõ, có cuống, không bắt thuốc tương phản. Bề dày vách liên thất phần trung tâm dưới van ĐMC đk = 8.8mm. LVOT bị khối u chèn đường kính còn 3.4mm, Annulus 9.8 mm. Kết luận của MRI là u cơ vân gây hẹp tắc nghẽn đường ra thất trái (LVOT). Chúng ta còn có hình ảnh khối u cơ vân này trên mặt cắt frontal (coronal) (Hình 2).



**Hình 1.** U cơ vân ở dưới van động mạch chủ (mũi tên), gây hẹp đường ra thất trái (mặt cắt frontal, chụp MRI).



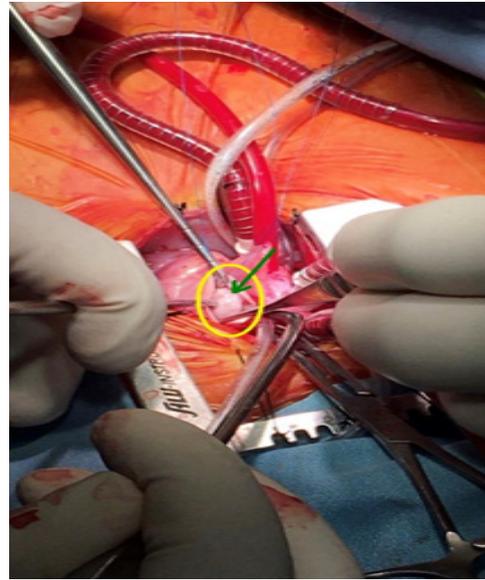
**Hình 2.** U cơ vân ở dưới van động mạch chủ (mũi tên), gây hẹp đường ra thất trái (mặt cắt sagittal, chụp MRI).



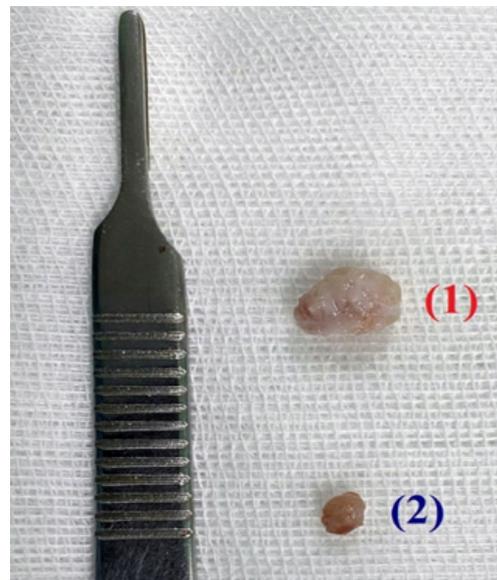
**Hình 3.** kết quả siêu âm não: tổn thương xơ cứng củ vùng thùy trán 2 bên.

Xét nghiệm máu: test nhanh tìm vi khuẩn *treponema pallidum*: kết quả âm tính.

Sau đó, bệnh nhân được phẫu thuật tim cắt bỏ các khối u (u ở bên dưới van động mạch chủ (ĐMC), đường kính 10 x 10 mm và u ở bờ tiểu nhĩ phải, đường kính 5 x 5 mm), gửi xét nghiệm giải phẫu bệnh (Hình 4 và Hình 5).



**Hình 4.** Phẫu thuật cắt khối u ở tim: động mạch chủ cắt ngang (vòng màu vàng), u trong thất trái nằm ngay dưới van ĐMC (mũi tên), vị trí này là Buồng Thoát Thất Trái (LVOT).

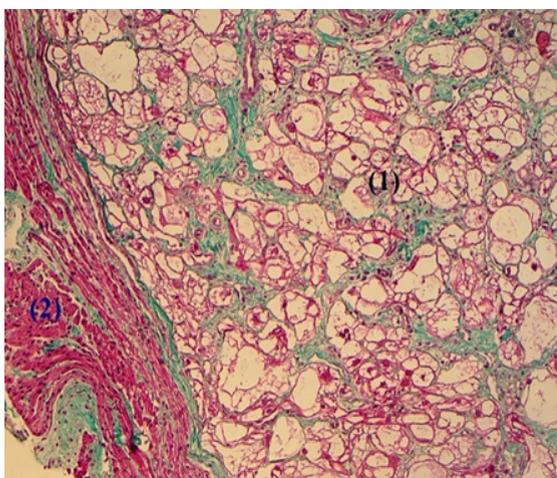


**Hình 5.** Khối u trên đại thể: (1) là u ở bên dưới van động mạch chủ, đường kính 10 x 10 mm. (2) là u ở bờ tiểu nhĩ phải, đường kính 5 x 5 mm.

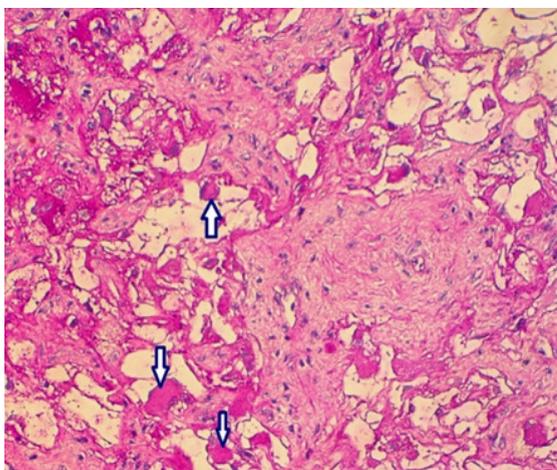
2 u này có mặt cắt đặc, khá đồng nhất, màu trắng xám, giới hạn rõ.

### 3. XÉT NGHIỆM GIẢI PHẪU BỆNH MÔ BỆNH HỌC

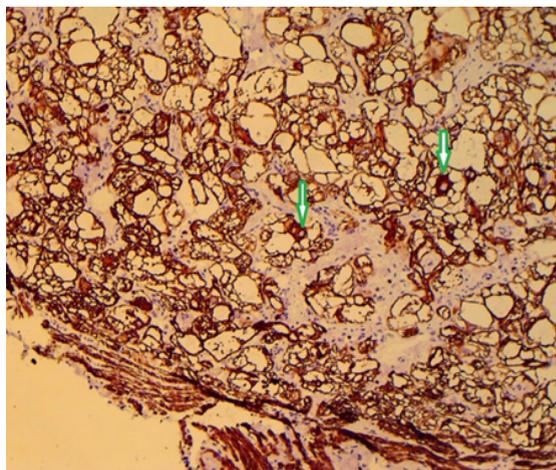
Vùng mô u có giới hạn rõ so với mô cơ tim ở rìa, không có vỏ bao. Các tế bào u biệt hóa theo hướng cơ vân (nhuộm hóa mô miễn dịch - HMMD: desmin (+) ở bào tương tế bào u, tế bào u phồng to, bào tương sáng, dạng có không bào, bào tương nhuộm PAS (+), nhân tế bào u thường xếp ở trung tâm. Không có tăng sinh trong tế bào u (HMMD: nhân tế bào u có Ki67 âm tính). Xen kẽ giữa đám tế bào u có các vách xơ mỏng (nhuộm trichrome) (Hình 5, Hình 6 và Hình 7).



**Hình 6.** Mô bệnh học u cơ vân ở tim: (1) mô u cơ vân, (2) mô cơ tim bình thường cạnh khối u (nhuộm trichrome, x 200).



**Hình 7.** Mô bệnh học u cơ vân ở tim: bào tương tế bào u nhuộm PAS (+) (mũi tên) (x 200).



**Hình 8.** Mô bệnh học u cơ vân ở tim: nhuộm hóa mô miễn dịch: tế bào u có desmin (+) ở bào tương (mũi tên) (x 200).

### 4. KẾT LUẬN GIẢI PHẪU BỆNH: U CƠ VÂN Ở TIM (CARDIAC RHABDOMYOMA). DIỄN TIẾN

Sau phẫu thuật tim, bệnh nhân hồi phục tốt. Đo điện tâm đồ cho kết quả bình thường. sức khỏe ổn và được xuất viện.

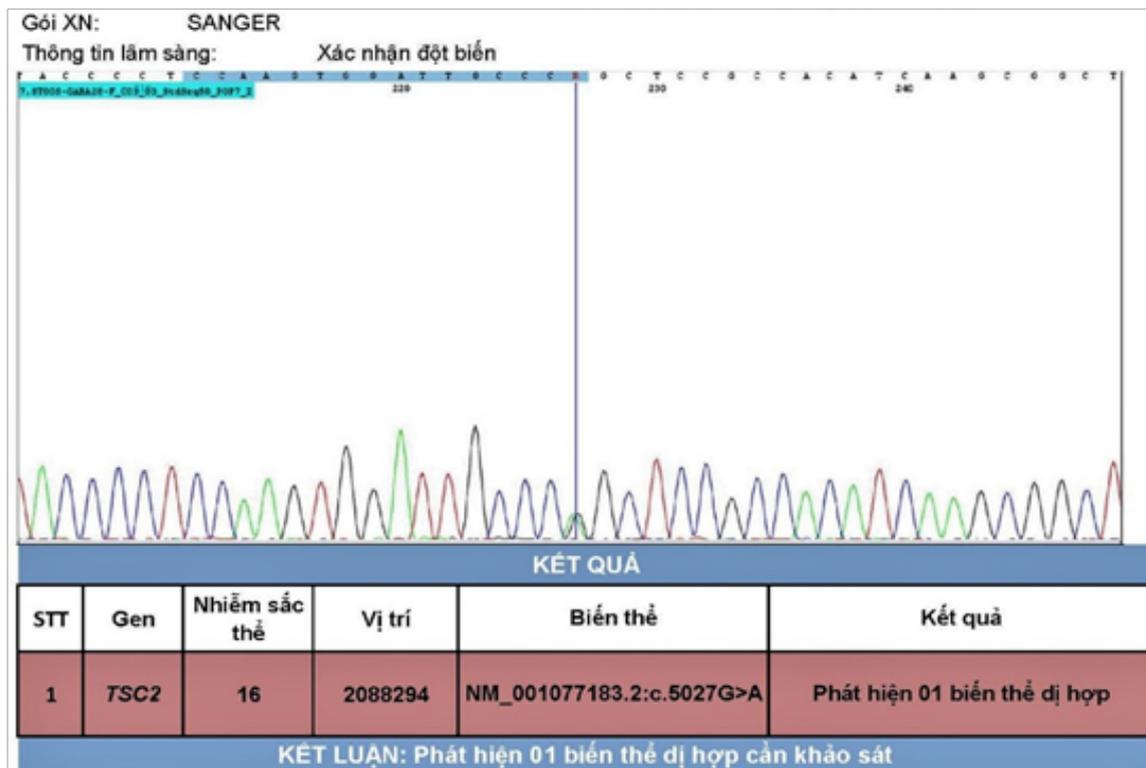
**5. XÉT NGHIỆM GIẢI TRÌNH TỰ GEN (SAU KHI CÓ KẾT QUẢ GIẢI PHẪU BỆNH)** tìm đột biến dòng mầm trên 2 gen TSC1 và TSC2 có liên quan đến sự hình thành phức hợp xơ củ và u cơ vân ở tim. Mẫu tế bào niêm mạc má của bệnh nhân được thu thập và thực hiện xét nghiệm giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) trên hệ thống Illumina với độ phủ trung bình 100 × nhằm phát hiện các biến thể đơn nucleotide (SNV), mất đoạn và thêm đoạn nhỏ (dưới 10 nucleotide) trong vùng mã hóa và vùng lân cận với intron (-10/+10 nucleotide từ exon) của 2 gen này. Bệnh nhân có ghi nhận một biến thể dòng mầm c.5027G > A (p.Arg1676Gln) thể dị hợp tử trên gen TSC2. Tuy nhiên biến thể này nằm ở vùng giàu CG trên gen, có thể gây dương tính giả, do đó bệnh nhân được thực hiện thêm xét nghiệm giải trình tự Sanger để tái khẳng định biến thể này.

Đoạn dò cho biến thể cần kiểm tra được lấy từ cơ sở dữ liệu GRCh38 của NCBI. Các đoạn dò được thiết kế bằng phần mềm Primer3Plus và được đánh giá độ đặc hiệu bằng công cụ Primer-BLAST của NCBI và công cụ In-Silico của UCSC. Sau khi được tổng hợp và khuếch

đại, mẫu DNA tách chiết từ tế bào niêm mạc má của bệnh nhân được tiến hành giải trình tự Sanger. Kết quả giải trình tự được phân tích bằng phần mềm CodonCode Aligner (v.9.0.1) để xác định vị trí và loại đột biến. Kết quả (Hình 8) ghi nhận có 2 đỉnh tín hiệu G (đen) và A (xanh lá) ở vị trí NM\_001077183 có cường độ bằng nhau, qua đó tái khẳng định sự

hiện diện của biến thể dòng mầm thể dị hợp c.5027G > A trên gen TSC2. Theo phân loại của ClinVar, biến thể này được xếp vào nhóm Gây bệnh.

Bệnh nhân cũng được thực hiện xét nghiệm phát hiện bất thường về số lượng, vi mất đoạn và vi lặp đoạn nhiễm sắc thể trên toàn bộ nhiễm sắc thể nhưng không ghi nhận bất thường.



**Hình 8.** Kết quả xác định đột biến trên gen TSC2 bằng phương pháp Sanger: vị trí đường thẳng có 2 đỉnh tín hiệu khác nhau G và A, gần như chồng lấp lên nhau.

## 6. BÀN LUẬN

**Chẩn đoán u: các đặc điểm liên quan, hoàn cảnh chẩn đoán và bệnh kết hợp:** U cơ vân ở tim rất hiếm gặp. Các khối u tim nguyên phát chỉ có tỷ lệ mắc bệnh từ 0,0017% đến 0,028% (tùy theo các nghiên cứu loạt ca), và hầu hết có bản chất lành tính [8]. Các khối u di căn phổ biến hơn, có tần suất mắc bệnh cao hơn 30 đến 40 lần [5], [7], [9]. U nhầy (myxoma) là loại u lành tính nguyên phát thường gặp nhất ở người lớn, trong khi đó u cơ vân ở tim chiếm 50 - 80% các loại u nguyên phát ở tim trẻ em [1], [2], [3], [9].

Vị trí u cơ vân: thường gặp nhất là ở tâm thất, tuy nhiên cũng có thể gặp ở tâm nhĩ. U có thể đơn độc hay nhiều ổ trong tim. Tỷ lệ nam -

nữ mắc bệnh như nhau [6], [8]. Thời điểm chẩn đoán có thể trước sinh (siêu âm thai nhi), sau sinh. Tuổi bệnh nhân từ vài tháng tuổi đến 10 tuổi. U có thể được phát hiện qua tử thiế hoặc sinh thiết [4].

90 % u cơ vân đa ổ ở tim có dấu hiệu của phức hợp xơ cứng củ (Tuberous Sclerosis Complex-TSC) [4], [6], [8]. Tuy nhiên, có trường hợp là u cơ vân đa ổ ở tim không kèm theo bệnh xơ củ đã được báo cáo trong y văn [8]. Bệnh nhân có bị xơ cứng củ thường có mô thừa dạng u (hamartoma) ở nhiều cơ quan: tim, da, não, thận, tụy và phổi [4], [8]. Ở bệnh nhân này, ngoài biểu hiện ở tim, chỉ kết quả siêu âm não cho thấy có tổn thương xơ củ vùng thùy trán 2 bên (do điều kiện sức khỏe và không có

dấu hiệu thần kinh nên không đặt ra việc sinh thiết mô não để chẩn đoán bệnh xơ củ (tuy nhiên bệnh xơ củ có thể gây ra động kinh, chứng tự kỷ và thiếu năng trí tuệ về sau, cũng như u sao bào vùng màng não thất) [5].

**Về chẩn đoán mô bệnh học:** bào tương tế bào u nhuộm PAS (+) vì có chứa glycogen [7]. Việc tìm ra bản chất tế bào sẽ gặp khó khăn nếu ở Khoa Giải phẫu bệnh không nhuộm được HMMD (tế bào u ca này có desmin + nên chẩn đoán được sự biệt hóa cơ vân) [7], [8].

**Nguồn gốc sinh u, bản chất u:** Hai gen đã được xác định trong bệnh xơ củ (bệnh di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường với sự xâm nhập và biểu hiện khác nhau): TSC1 (9q34), mã hóa protein hamartin và TSC2 (16p13.3), mã hóa protein tuberin. Hai protein này thường kết hợp để ngăn chặn sự phát triển mTORC1. Do đó, sự rối loạn điều hòa phức hợp TSC1-TSC2 là cơ sở sinh học phân tử để hình thành khối u. Chỉ bị đột biến 1 trong 2 gen TSC1 hoặc TSC2 cũng có thể gây ra u cơ vân ở tim như trường hợp này [6].

U cơ vân là tổn thương cơ vân không có hoạt động tăng sinh và vì vậy được xem như mô thừa dạng u (hamartoma) của cơ tim trong quá trình phát triển [7]. Bệnh nhân của chúng tôi có tổn thương mô bệnh học ở tim âm tính với Ki67 (nhuộm HMMD) như vậy, điều này ủng hộ cho lý thuyết u là hamartoma.

#### **Xét nghiệm tầm soát di truyền cho gia đình bệnh nhân**

Ở bệnh nhân này, có đột biến thể dị hợp tử c.5027G > A ở gene TSC2. Theo các tác giả, trường hợp này có khả năng là bệnh có tính gia đình [4], [9]. Vì vậy gia đình bệnh nhân (mẹ và anh trai) cần được khám bệnh và xét nghiệm di truyền để tìm các bất thường liên quan, để xử trí sớm [4]. Mẹ bệnh nhi đã được khám tổng quát, tuy nhiên chưa tìm thấy bất thường trên lâm sàng. Tuy các xét nghiệm đột biến gen TSC1 và TSC2 ở các nước tiên tiến đã được khuyến cáo để tầm soát bệnh [6], nhưng do điều kiện kinh tế của gia đình khó khăn, nhóm tác giả đang liên hệ tìm nguồn tài trợ để làm các xét nghiệm này cho gia đình bệnh nhân.

#### **Cách xử trí thích hợp cho từng trường hợp**

U cơ vân tim ở thai nhi thường tăng kích thước cho đến khi sinh và có thể gây ra thai

chết lưu trong tử cung và đột tử ở trẻ sơ sinh [8]. Khoảng một nửa số trường hợp u dần dần thoái triển sau khi sinh. Do đó, một số trường hợp bệnh nhân có thể chỉ cần được theo dõi thêm sau sinh nếu không có triệu chứng.

Biểu hiện lâm sàng tùy thuộc vào vị trí, số lượng và kích thước u. Phẫu thuật cắt bỏ u trở nên cần thiết để ngăn ngừa đột tử ở những bệnh nhân có các triệu chứng nghiêm trọng, chẳng hạn như tắc nghẽn đường ra tâm thất trái hoặc rối loạn nhịp tim [8], [9]. Việc cắt bỏ một phần khối u, nhằm mục đích bảo tồn các cấu trúc sinh tồn ở tim, vẫn có thể thành công dựa trên sự thoái triển dần của u theo thời gian. Một số thuốc ức chế mTOR kinase (như everolimus) đã được sử dụng thành công để đẩy nhanh sự thoái triển của khối u này [7].

#### **Tiên lượng**

U cơ vân tim có tiên lượng tốt nếu được phát hiện sớm (qua siêu âm thai và xét nghiệm di truyền) để xử trí kịp thời [2], [3], [9].

## **7. KẾT LUẬN**

Chúng tôi báo cáo trường hợp này để chia sẻ những phát hiện về u này với các đồng nghiệp. Mặc dù đây là một trường hợp hiếm được báo cáo, chúng tôi hy vọng báo cáo về u này và tổng quan tài liệu có thể nâng cao nhận thức về khối u ở tim.

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Aggarwal M, Sachan R, Arya S, Chellani H. Cardiac Rhabdomyoma-A Case Report. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2010;56:345-7.
2. Alsabri M, Gonzalez A, Sircy A, Policherla SS, Mascoll-Robertson K. Congenital cardiac masses: a case report. *J Med Case Reports*. 2022;16:166.
3. Chen C-P, Su Y-N, Hung C-C, Shih J-C, Wang W. Novel Mutation in the TSC2 Gene Associated with Prenatally Diagnosed Cardiac Rhabdomyomas and Cerebral Tuberos Sclerosis. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2006;105:599-603.
4. Frudit P., Vitturi B.K., Navarro F.C., et al. (2019). Multiple cardiac rhabdomyomas in tuberous sclerosis complex: case report and review of the literature. *Autops Case Rep*, 9(4), e2019125.

5. Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C., et al., (2021), Robbins & Cotran pathologic basis of disease, Elsevier, Philadelphia. Chapter 12: The Heart, p.527-581. Chapter 28: The Central Nervous System, p.1302-1303.
6. Li H.-F., Wang D., Li J.-Q., et al. (2020). Tuberos Sclerosis Complex Secondary to the Presence of Fetal Cardiac Rhabdomyoma: A Case Report and Literature Review. *Maternal-Fetal Medicine*, 2(4), 240-243.
7. Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer, editors. Thoracic tumours. 5th ed. Lyon: International agency for research on cancer; 2021. Chapter 3: Tumours of the heart, p.227-p.272.
8. Sheppard M.N. (2022), Practical cardiovascular pathology, CRC Press, Boca Raton. USA. Chapter 7: Cardiac Tumours, p.241-268.
9. Yamamoto K, Maki Y, Sato Y, Tanaka H, Fukushima T, Ushijima J, et al. Multiple cardiac rhabdomyomas not associated with tuberous sclerosis in a dizygotic twins: a case report. *J Med Case Reports*. 2021;15:334.
10. Yu K., Liu Y., Wang H., et al. (2007). Epidemiological and pathological characteristics of cardiac tumors: a clinical study of 242 cases. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 6(5), 636-639.