

# HỘI CHỨNG CUSHING VÀ SUY THƯỢNG THẬN DO THUỐC

*PGS. TS Nguyễn Minh Núi*

*Bộ môn Khớp và Nội tiết, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y*

## **MỤC TIÊU:**

1. Trình bày được các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng và chẩn đoán được hội chứng Cushing và suy thượng thận do corticoid.

2. Đưa ra được chỉ định điều trị phù hợp cho các bệnh nhân bị hội chứng Cushing và suy thượng thận do corticoid.

3. Có thái độ chu đáo, tận tình trong theo dõi bệnh nhân bị hội chứng Cushing và suy thượng thận do corticoid.

## **1. ĐẠI CƯƠNG**

Hội chứng Cushing là một bệnh nội tiết do rối loạn sản xuất hormon vỏ thượng thận gây tăng mạn tính hormon glucocorticoids không kìm hãm được.

Bệnh xuất hiện sớm nhưng các dấu hiệu lâm sàng thường kín đáo và muộn. Người bệnh thường không được phát hiện sớm và điều trị kịp thời nên để lại những hậu quả nặng nề về thể chất và tinh thần, gây ra những biến chứng nguy hiểm cho tính mạng người bệnh.

Nguyên nhân thường gặp nhất trong lâm sàng nội khoa là hội chứng Cushing do thuốc. Các nguyên nhân khác là do rối loạn chức năng vùng dưới, tuyến yên, bệnh lý tuyến thượng thận hoặc do sự tiết ACTH lạc chỗ.

### **Nguyên nhân:**

- Hội chứng Cushing không phụ thuộc ACTH tuyến yên:
  - + U tế bào tuyến lành tính (adenoma).
  - + Ung thư vỏ tuyến thượng thận (carcinoma).
- Hội chứng Cushing phụ thuộc ACTH tuyến yên:
  - + U tế bào ưa kiềm của thùy trước tuyến yên.
  - + Rối loạn chức năng vùng dưới đồi.
- Hội chứng ACTH hoặc CRH ngoại sinh do: ung thư phổi, tuyến ức, dạ dày, tử cung...
- Hội chứng Cushing do thuốc: gặp nhiều nhất trong lâm sàng.

## **2. PHÂN LOẠI**

### **2.1. Hội chứng Cushing do thuốc**

Là nguyên nhân thường gặp trên lâm sàng do điều trị liều cao và kéo dài cortisol hoặc steroid tổng hợp giống cortisol.

### **2.2. Hội chứng Cushing phụ thuộc ACTH**

Do tăng tiết kéo dài ACTH làm tăng sản vùng bó, vùng lưới, vì thế có tăng tiết cortisol, androgen và D.O.C (11 deoxycorticosteron).

### **2.3. Bệnh Cushing**

Danh từ này để chỉ hội chứng Cushing do tuyến yên tăng tiết ACTH. Bệnh chiếm 2/3 trường hợp hội chứng Cushing không phải do thuốc, thường gặp ở nữ nhiều hơn nam (tỷ lệ 8/1), tuổi trung bình khởi bệnh từ 20 ÷ 40 tuổi.

### **2.4. U ngoài tuyến yên (u tiết ACTH lạc chỗ - hội chứng Cushing cận ung thư)**

Do u ở một số cơ quan có hoạt tính nội tiết tăng tiết ACTH, rất hiếm gặp u tăng tiết CRH.

### **2.5. Hội chứng Cushing không phụ thuộc ACTH**

Do chính tuyến thượng thận tự phát tăng tiết glucocorticoid, do đó sẽ ức chế sự tăng tiết ACTH ở tuyến yên. Chiếm 10% hội chứng Cushing, gặp ở nữ nhiều hơn nam, adenom nhiều hơn carcinom.

### **2.6. Adenoma tuyến thượng thận**

### **2.7. Carcinoma tuyến thượng thận**

### **2.8. Tăng sản hạt tuyến thượng thận**

– Tăng sản dạng hạt nhiễm sắc tố nguyên phát có lẽ do các globulin miễn dịch gắn vào các thụ thể ACTH, kích thích tuyến thượng thận hoạt động.

– Tăng sản dạng hạt kích thước lớn: có nhiều nhân lớn, đường kính 3 - 6cm ở hai bên tuyến thượng thận.

– Tăng sản dạng hạt tùy thuộc thức ăn: một số người bệnh tăng sản dạng hạt kích thước lớn có thụ thể với polypeptid ức chế dạ dày, ruột, GIP bất thường nằm ở tuyến thượng thận.

## **3. LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG**

### **3.1. Lâm sàng**

– Thay đổi hình thể và béo là triệu chứng thường gặp nhất. Nguyên nhân do sự tăng lắng đọng mỡ. Phân bố tổ chức mỡ cũng thay đổi với sự tăng mỡ ở màng bụng (béo

trung tâm/ béo thân), trung thất, dưới da mặt (mặt tròn như mặt trăng), trên xương đòn (dấu hiệu cổ áo), hố thái dương, cổ, gáy (cổ trâu).

– Thay đổi ở da: thường gặp đỏ da và da mỏng. Nguyên nhân do teo lớp thượng bì và tổ chức dưới da, kết hợp giãn mạch dưới da. Những vết rạn da màu đỏ tím, rộng từ 0,5 – 2 cm, sờ có cảm giác lõm so với mặt da bình thường, vị trí thường ở bụng, hông, đùi, nếp lằn vú, nách, khoeo, trường hợp nặng có thể rạn da toàn thân.

– Rậm lông và nhiều mụn trứng cá do tăng tiết androgen. Triệu chứng này xuất hiện chủ yếu ở nữ. Lông tơ mọc nhiều ở mặt, cũng có thể ở bụng, ngực, vú, đùi, tóc cũng rậm hơn.

– Tăng huyết áp cả tối đa và tối thiểu.

– Rối loạn sinh dục do tăng androgen ở nữ và tăng cortisol ở nam. Phụ nữ còn hoạt động sinh dục bị mất kinh hoặc bị rối loạn kinh nguyệt, vô sinh. Âm vật to hiếm gặp, nam giới thường giảm khả năng tình dục.

– Rối loạn thần kinh tâm lý: hầu hết người bệnh đều có dễ xúc động, thay đổi cảm xúc, chán nản, mất ngủ, lo lắng, giảm trí nhớ và sự tập trung.

– Yếu cơ teo cơ gốc chi nhưng cơ lực ngón chi vẫn bình thường. Nguyên nhân là do tăng quá trình dị hoá, giảm quá trình tổng hợp protein và hạ kali máu.

– Loãng xương cũng hay gặp. Người bệnh thường bị đau xương như cột sống, xương dài. Có thể gãy xương bệnh lý ở cột sống, xương sườn, xương bàn chân.

– Sỏi đường tiết niệu do tăng thải calci qua đường tiểu. Đôi khi có cơn đau quặn thận điển hình. Đái tháo đường cũng có thể xảy ra.

## **3.2. Cận lâm sàng**

### **3.2.1. Các xét nghiệm đặc hiệu**

Định lượng cortisol máu 8 giờ và 20 giờ: bình thường cortisol máu 8 giờ: 120 – 620 nmol/L; 20 giờ: 90 – 460 nmol/L.

– Xét nghiệm chẩn đoán xác định cường tiết cortisol:

+ Lấy nước tiểu 24 giờ, định lượng cortisol tự do và creatinine: cortisol tự do > 100 µg/dL hoặc > 95 mg/mg creatinin.

+ Cho uống 1mg dexamethason lúc 11 giờ trưa và lấy máu định lượng cortisol vào lúc 8 giờ sáng hôm sau: chẩn đoán khi cortisol huyết > 5 µg/dL.

Định lượng cortisol máu 8 giờ và 20 giờ: cortisol tăng và rối loạn nhịp tiết. Trong hội chứng Cushing có sự tăng tiết cortisol cả sáng lẫn chiều dẫn tới mất nhịp ngày đêm.

Định lượng cortisol tự do trong nước tiểu 24 giờ (bình thường: 50 – 250 nmol trong 24 giờ).

Định lượng 17-OHCS trong nước tiểu 24 giờ (bình thường: 5,5 – 28 nmol trong 24 giờ).

Định lượng cetosteroid trong nước tiểu 24 giờ: Bình thường: Nữ: 14 – 52 nmol/24h ; Nam: 22 – 28 nmol/24h.

***Các nghiệm pháp ức chế bằng dexamethasone được sử dụng để tầm soát và chẩn đoán nguyên nhân hội chứng Cushing:***

– Nghiệm pháp ức chế bằng dexamethasone liều thấp trong hai ngày.

+ Ngày thứ nhất, lấy nước tiểu 24 giờ đo 17-OHCS và một mẫu cortisol máu lúc 8 giờ. Ngày thứ hai và thứ ba, cho người bệnh uống dexamethasone 0,5 mg mỗi 6 giờ. Ngày thứ 4 lấy nước tiểu 24 giờ đo 17-OHCS.

+ Đánh giá kết quả:

\* Bình thường ức chế được khi 17-OHCS ngày thứ tư giảm hơn so với ngày thứ nhất ít nhất 20%. Cortisol máu 8 giờ < 5 µg/dL. Gặp trong hội chứng giả Cushing do thuốc, người béo, người nghiện rượu.

\* Không ức chế được khi 17-OHCS và cortisol máu lúc 8 giờ không thay đổi. Gặp trong hội chứng Cushing.

– Nghiệm pháp ức chế bằng 1mg dexamethasone qua đêm.

+ Người bệnh uống 1mg dexamethasone vào 23 giờ, 8 giờ sáng hôm sau đo cortisol máu và đo lượng cortisol tự do trong nước tiểu 24 giờ.

+ Đánh giá kết quả:

\* Cortisol máu 8 giờ sáng > 5 µg/dL và kết hợp thêm cortisol tự do trong nước tiểu 24 giờ tăng thì có thể chẩn đoán là hội chứng Cushing.

\* Nếu cortisol máu 8 giờ giảm < 3 µg/dL được coi là bình thường.

– Nghiệm pháp ức chế bằng dexamethasone liều cao:

Để chẩn đoán các nguyên nhân của hội chứng Cushing, giữa bệnh Cushing và hội chứng Cushing do tiết ACTH lạc chỗ hay u tuyến thượng thận.

+ Người bệnh uống 2mg dexamethasone mỗi 6 giờ trong hai ngày thứ hai và thứ ba, lấy nước tiểu 24 giờ ngày thứ nhất và ngày thứ tư để định lượng 17-OHCS.

+ Đánh giá kết quả:

\* Trong bệnh Cushing, lượng 17-OHCS trong nước tiểu 24 giờ ngày thứ tư giảm hơn 50 % so với trước khi uống thuốc.

\* Người bệnh có u tuyến thượng thận hoặc u tiết ACTH lạc chỗ, không giảm tiết 17-OHCS trong nước tiểu 24 giờ ở ngày thứ tư hoặc chỉ giảm rất ít.

– Nghiệm pháp ức chế bằng dexamethasone liều cao qua đêm:

+ Lấy máu định lượng cortisol 8 giờ sáng và cho người bệnh uống 8 mg dexamethasone vào 23 giờ đêm, 8 giờ sáng hôm sau đo lại cortisol máu.

+ Đánh giá kết quả:

\* Bệnh Cushing: cortisol máu giảm hơn 50% so với trước khi uống thuốc.

\* U tiết ACTH lạc chỗ: cortisol máu không giảm nhiều như trường hợp trên.

\* Trường hợp u tuyến thượng thận tiết cortisol, sự tiết tự phát nên không thể ức chế được.

– Nghiệm pháp kích thích bằng CRH:

+ Người bệnh được truyền tĩnh mạch 100 mg CRH, trước và sau nghiệm pháp, định lượng ACTH máu.

+ Đánh giá kết quả:

\* ACTH tăng gấp trong bệnh Cushing.

\* ACTH không tăng gấp trong hội chứng ACTH ngoại sinh.

### **3.2.2. Các xét nghiệm không đặc hiệu**

– Công thức máu: có thể tăng hồng cầu và hemoglobin, hematocrit tăng nhẹ.

– Sinh hoá: bình thường trong đa số trường hợp. Tăng đường huyết sau ăn thường xảy ra nhanh hơn, hầu hết người bệnh đều có tình trạng rối loạn dung nạp glucose. Calci máu bình thường, có thể tăng calci niệu.

– Soi đáy mắt: thị lực, thị trường có thể thay đổi do u tuyến yên chèn ép vào giao thoa thị giác và do hậu quả của tăng huyết áp.

– X-quang: bóng tim có thể to do hậu quả của tăng huyết áp, có thể xẹp đốt sống, gãy xương sườn, X-quang bụng có thể thấy sỏi tiết niệu.

– Điện tim đồ: có thể thấy dấu hiệu dày thất, thiếu máu cơ tim, hạ kali máu.

### **3.2.3. Các phương pháp thăm dò hình thể tuyến nội tiết**

– X quang hố yên: bình thường kích thước hố yên là 1,0 x 1,2 cm; mòm yên trước

và sau rõ nét. Người bệnh u tuyến yên có hố yên rộng và teo mỏm yên.

- Chụp cắt lớp vi tính sọ não (CT scanner, MRI).
- MRI tuyến thượng thận có thể phát hiện sớm tổn thương vỏ thượng thận.
- Bơm hơi sau phúc mạc, siêu âm tuyến thượng thận.

## **4. CHẨN ĐOÁN**

### **4.1. Chẩn đoán xác định**

- Toàn thân: thay đổi hình thể, tăng cân, tăng huyết áp.
- Da và tổ chức liên quan: mặt tròn đỏ, rạn da, rậm lông, trứng cá, thâm tím da.
- Cơ xương: yếu cơ, teo cơ, mệt mỏi, loãng xương.
- Sinh dục: rối loạn kinh nguyệt, mất kinh, âm vật to.
- Tâm thần: trầm cảm và thay đổi nhân cách.
- Rối loạn chuyển hoá: đái tháo đường, rối loạn dung nạp glucose.
- Sỏi thận.

### **Xét nghiệm đặc hiệu:**

- Định lượng cortisol máu: tăng cao, mất nhịp ngày đêm. Đây là yếu tố quyết định cho chẩn đoán sớm hội chứng Cushing.
- Định lượng cortisol tự do trong nước tiểu 24 giờ: tăng
- 17-OHCS niệu: tăng
- Nghiệm pháp ức chế bằng dexamethasone liều thấp: không ức chế được.

### **4.2. Chẩn đoán nguyên nhân**

- Hội chứng Cushing do dùng corticoid kéo dài: tiền sử dùng thuốc.
- Bệnh Cushing: hố yên rộng. Nghiệm pháp ức chế bằng dexamethasone liều cao ức chế được. Chụp CT phát hiện quá sản thượng thận hai bên. Lâm sàng và xét nghiệm đặc hiệu phù hợp.
  - Adenoma thượng thận: lâm sàng và xét nghiệm điển hình. Thăm dò hình thể tuyến thượng thận phát hiện khối u. Nghiệm pháp ức chế bằng dexamethason liều cao không ức chế được. Hố yên bình thường.
  - Ung thư thượng thận: lâm sàng diễn biến nhanh và nặng, đặc biệt rậm lông mày, gầy sút. Khối u tuyến thượng thận một bên lớn (> 6cm). Phosphatase kiềm tăng. Có di căn. Hố yên bình thường. Nghiệm pháp ức chế bằng dexamethason liều cao không ức chế được.

– Hội chứng ACTH ngoại sinh: có ung thư nguyên phát ngoài thượng thận (gan, phổi, tử cung...). Diễn biến lâm sàng nhanh nặng, đôi khi có xạm da. Di căn ung thư: Nghiệm pháp ức chế bằng dexamethason liều cao kém đáp ứng.

### **4.3. Chẩn đoán phân biệt**

– Nghiện rượu cũng có thể có tăng cortisol huyết và có lâm sàng tương tự như hội chứng Cushing. Cortisol tự do nước tiểu bình thường.

– Béo phì: có vết rạn da nhưng cortisol tự do nước tiểu bình thường.

– Hội chứng giả Cushing do thuốc. Một số thuốc: Phenytoin, phenobarbital, primidone.

– Phụ nữ có thai.

## **5. ĐIỀU TRỊ**

**5.1. Bệnh Cushing** (quá sản thượng thận hai bên do bệnh lý vùng dưới đồi - tuyến yên)

### **5.1.1. Ngoại khoa**

– Phương pháp phẫu thuật khối u tuyến yên qua xương bướm là tối ưu nhất. Cần phải điều trị thay thế bằng hydrocortison.

### **5.1.2. Tia xạ tuyến yên**

Chỉ định trong bệnh Cushing do u tuyến yên.

### **5.1.3. Nội khoa**

Người bệnh không có chỉ định phẫu thuật hoặc tia xạ có thể áp dụng điều trị bằng thuốc:

– Ketoconazol (Nizorale) 200mg / 6giờ/ lần, dùng thuốc này phải kiểm tra chức năng gan thường xuyên.

– Metyrapon: ngày 2g chia 2 lần, tăng liều điều trị phụ thuộc vào đáp ứng lâm sàng.

– Aminoglutethimid: 25mg, ngày uống 2 – 3 lần.

– Một số thuốc khác: mifepriston, octreotid, etomidat...

– Điều trị các bệnh phối hợp nếu có, nâng cao thể trạng...

## **5.2. Adenoma thượng thận**

Chỉ định phẫu thuật tuyệt đối.

## **5.3. Ung thư thượng thận**

– Phẫu thuật cắt bỏ khối u và phối hợp tia xạ trị liệu.

– OpDD (Mitotan): dùng 6 – 12g/ngày, chú ý kiểm tra chức năng gan thận.

#### **5.4. Hội chứng ACTH ngoại sinh**

Khối u tiết ACTH nên cắt bỏ và phối hợp điều trị nội khoa bằng ketoconazol hoặc mitotan hoặc phối hợp cả hai.

#### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Elamin MD, Murad MH. *Accuracy of diagnostic tests for cushing syndrome*. J. clin Endo. Crinol Metab 94: 471. 2011.
2. J. Larry Jameson. *Cushing syndrome*. Harrison internal medicine. 17th ed. 2214. 2008.
3. Nieman LK, Biller BM. *The diagnosis of cushing syndrome an endocrime society clinical practice guideline*. J clin endocrinol Metab. 93: 1526. 2010
4. Ty B Carroll MD, David D. *Cushing syndrome*. *Basic and clinical endocrinology* 9th ED 312. 325. 2011.
5. William RH. et. Al. *William textbook of endocrinology*. 11 th ed. 2009.