

HỘI CHỨNG CUSHING

BS Mã Tùng Phát – TS Trần Quang Nam

Mục tiêu bài giảng

- Trình bày được khái niệm về hội chứng Cushing
- Trình bày được cách phân loại hội chứng Cushing
- Trình bày được đáp ứng của trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận trong các nguyên nhân của hội
- Trình bày được vai trò của glucocorticoid trên các biểu hiện lâm sàng của hội chứng Cushing
- Trình bày được nguyên lý chẩn đoán hội chứng Cushing.

KHÁI NIỆM CƠ BẢN

Hội chứng Cushing là một hội chứng lâm sàng gây ra do tình trạng phơi nhiễm mạn tính với nồng độ cao glucocorticoid lưu hành trong máu. Sự gia tăng glucocorticoid trong máu có thể do cơ thể tăng tiết glucocorticoid (Hội chứng Cushing nội sinh) hoặc do sử dụng thuốc, chế phẩm có chứa glucocorticoid (Hội chứng Cushing ngoại sinh, hay còn gọi là Cushing do glucocorticoid).

PHÂN LOẠI

Hội chứng cushing có thể phân thành 2 nhóm : hội chứng Cushing nội sinh và hội chứng Cushing ngoại sinh. Trong đó, Cushing ngoại sinh là nguyên nhân thường gặp nhất. Hội chứng Cushing nội sinh có bệnh sinh phức tạp, có thể phân chia thành 2 nhóm là hội chứng Cushing phụ thuộc ACTH và hội chứng Cushing không phụ thuộc ACTH.

Hội chứng Cushing nội sinh

Hội chứng Cushing phụ thuộc ACTH gồm u tuyến yên tiết ACTH, u lạc chỗ tiết ACTH, u lạc chỗ tiết CRH. Nồng độ ACTH tăng cao hoặc bình thường do u tăng tiết. Sự tiết ACTH của u làm thượng thận 2 bên tăng sản và tăng chức năng, tăng tiết cortisol. Sự

gia tăng nồng độ cortisol máu lại ức chế lên CRH hạ đồi và cả ACTH từ mô tuyến yên bình thường.

Bệnh Cushing còn gọi là u tuyến yên tiết ACTH, là nguyên nhân thường gặp nhất của hội chứng Cushing nội sinh. Thường là microadenom (khối u < 10mm), chỉ khoảng 5-10% là macroadenoma (khối u > 10mm). Macroadenoma thường có nồng độ ACTH cao hơn bình thường và có thể không bị ức chế bởi test dexamethasone liều cao. Trong bệnh Cushing, nhịp ngày đêm của sự tiết ACTH sinh lý thường bị rối loạn. Đồng thời, sự đồng bộ và điều hòa ngược giữa ACTH và tiết cortisol cũng không còn. ACTH tiết độc lập với nồng độ CRH bị ức chế và đề kháng tương đối với sự ức chế của glucocorticoid. Ngoài ra, sự tiết ACTH làm 2 tuyến thượng thận tăng sản và tiết nhiều cortisol. Đáp ứng với sự gia tăng cortisol máu, các tế bào corticotroph sẽ giảm tiết ACTH. Tuy nhiên những tế bào này chỉ **đề kháng tương đối** với cortisol, hay nói cách khác, những tế bào u sẽ hoạt động với một **ngưỡng ức chế cao hơn** của cơ chế điều hòa ngược. Điều này có ý nghĩa lâm sàng vô cùng quan trọng vì đây là cơ sở để sử dụng test dexamethasone liều cao trong phân biệt giữa bệnh Cushing và u lạc chỗ tiết ACTH. Đối với trường hợp u lạc chỗ tiết ACTH, sự đề kháng điều hòa ngược từ glucocorticoid là tuyệt đối.

Hội chứng tiết ACTH lạc chỗ: thường gặp ở khối u có nguồn gốc từ phế quản. ACTH tiết ra từ nguồn gốc những u ác tính này không bị ức chế bởi cortisol, dexamethasone hoặc các loại glucocorticoid khác dù ở liều cao. Thông thường, những u lạc chỗ tiết ACTH có xu hướng tiết ra một lượng lớn các tiền chất của POMC(Pro-opiomelanocortin), từ đó tạo ra các phân tử ACTH.

Hội chứng tăng tiết CRH lạc chỗ: Sự tiết CRH từ khối u làm tế bào corticotroph của tuyến yên tăng sản và tăng tiết. Kết quả là làm tăng nồng độ ACTH, cortisol máu và tăng sản thượng thận. Ở vài bệnh nhân, sự tiết ACTH tuyến yên có thể bị ức chế bởi dexamethasone. Tuy nhiên, nhiều khối u lại đồng tiết cả ACTH và không bị ức chế bởi dexamethasone.

Hội chứng Cushing không phụ thuộc ACTH.

U thượng thận (adenome, carcinoma) làm tăng sản xuất cortisol từ tuyến thượng thận, ức chế tiết cả CRH và ACTH. Hậu quả là tế bào corticotroph sẽ bị thiếu sản, cũng như là vùng tuyến thượng thận bình thường cũng bị teo. Sự sản xuất cortisol của adenoma thượng thận thường rất hiệu quả, một số u đồng thời tăng tiết cả androgen. Ngược lại, carcinoma tuyến thượng thận lại không hiệu quả trong quá trình tạo steroid. Khả năng chuyển đổi cholesterol sang cortisol thấp nhưng do khối tế bào lớn, nên sự sản xuất các tiền chất cortisol cũng tương đối cao. Hầu hết u vỏ thượng thận đều là những tế bào đơn dòng, điều này gợi ý u có nguồn gốc từ những bất thường về gen, hoạt hóa những gen tiền ung thư (proto-oncogenes) hoặc bất hoạt những gen ức chế u (tumor suppressor gene). Một số các hội chứng di truyền có liên hệ với nguy cơ ung thư thượng thận như hội chứng Li-Fraumeni, hội chứng Beckwith-Wiedemann.

Tăng sản thượng thận dạng nốt nhỏ 2 bên, hay còn gọi là bệnh vỏ thượng thận dạng nốt tăng sắc tố. Đặc điểm của bệnh là có nhiều nốt nhỏ, tăng sắc tố, tồn tại ở cả 2 bên tuyến thượng thận, tăng tiết cortisol. Bệnh xuất hiện dạng tản phát ở trẻ nhỏ và người lớn trẻ, hoặc có tính gia đình di truyền kiểu gen trội, nhiễm sắc thể thường với biểu hiện lâm sàng đặc trưng là xuất hiện nhiều đốm tăng sắc tố và nevi xanh (blue nevi) trên vùng đầu mặt cổ, kèm khối u tăng sinh ở thần kinh, tinh hoàn và một số tuyến nội tiết, được gọi là hội chứng Carney.

Tăng sản thượng thận dạng nốt lớn 2 bên – tuyến thượng thận cân nặng từ 24 -500g hoặc hơn, gồm nhiều nốt có kích thước lớn hơn 5 mm. Những nốt này thường là lành tính, tăng sản tế bào, tăng tiết cortisol, ACTH thấp và mất nhịp ngày đêm của ACTH. Đồng thời, sự tiết cortisol không bị ức chế bởi nghiệm pháp dexametashone liều cao. Bệnh xuất hiện tản phát, một số ít trường hợp có tính gia đình di truyền kiểu gen trội.

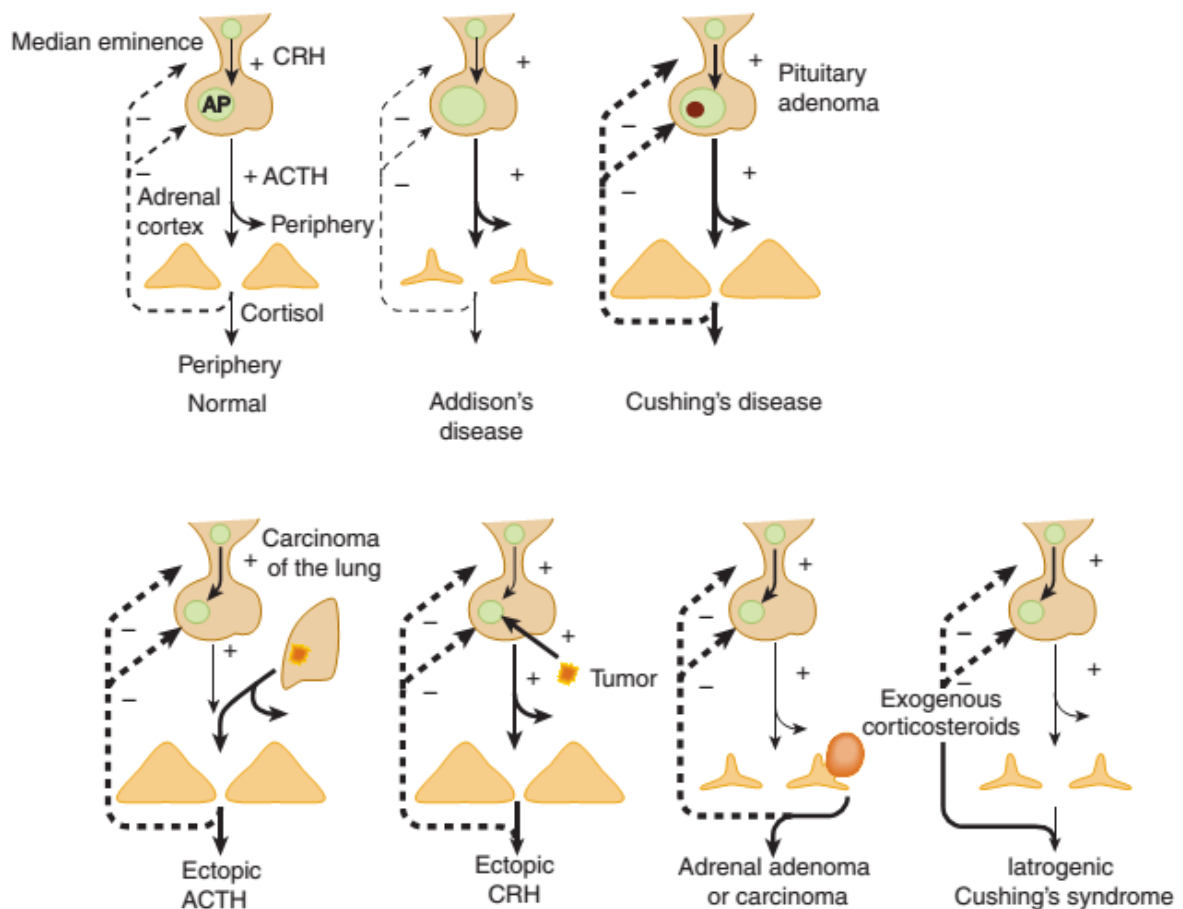
Bảng 1. Phân loại và tỉ lệ các nguyên nhân của hội chứng Cushing nội sinh

Chẩn đoán	Tỉ lệ (%)
Hội chứng Cushing phụ thuộc ACTH	
Bệnh Cushing	68%
Hội chứng tiết ACTH lạc chỗ	12

Hội chứng tiết CRH lạc chỗ	<<1
Hội chứng Cushing không phụ thuộc ACTH	
Adenoma thượng thận	10
Carcinoma thượng thận	8
Tăng sản thượng thận nốt nhỏ	<1
Tăng sản thượng thận nốt lớn	<1

Hội chứng Cushing ngoại sinh

Xảy ra do việc sử dụng kéo dài glucocorticoid tổng hợp (như prednisone, dexamethasone,...) trong điều trị bệnh. Thường gặp nhất là do sử dụng glucocorticoid bằng đường uống; tuy nhiên vẫn có thể qua đường tiêm, thoa da, đường hít. Ngoài ra, hội chứng Cushing cũng có thể xảy ra do sử dụng các loại kem bôi hoặc trong các chế phẩm thảo dược có trộn thêm glucocorticoid.



Hình 1. Mối liên hệ giữa tuyến hạ đồi, tuyến yên, tuyến thực thận trong hội chứng Cushing

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Béo phì và tái phân bố mỡ

Là một trong những biểu hiện thường quan sát thấy ở hội chứng cushing. Tăng cân thường là một trong những triệu chứng sớm. Béo phì có đặc điểm là béo phì trung tâm, mỡ tập trung chủ yếu vùng mặt, cổ, thân và bụng. Sự dày lên và tập trung của mỡ xung quanh khuôn mặt, tạo nên kiểu hình “mặt tròn như mặt trăng” (moon face). Ngoài ra, tụ mỡ sau gáy tạo nên “bướu trâu”(buffalo hump) và tụ mỡ vùng hố thượng đòn là những đặc điểm đặc trưng cho kiểu hình Cushing.

Sự tụ mỡ vùng bụng làm tăng tỉ số eo/hông (>1 ở nam và >0.85 ở nữ) gặp hơn trong 50% bệnh nhân có hội chứng cushing.

Sự tích tụ mỡ xảy ra ở cả mô dưới da và trong ổ bụng, nhất là quanh các tạng do mỡ tạng có mật độ thụ thể glucocorticoid nhiều hơn so với mô mỡ ở nơi khác.

Thay đổi da và mô dưới da.

Sự gia tăng glucocorticoid **ức chế fibroblast**, dẫn đến mất collagen và mô liên kết. Da mỏng hơn, bụng xuất hiện nhiều vết rạn da, dễ bầm máu và vết thương chậm lành hoặc dễ nhiễm trùng da. Teo da làm da trong suốt, được mô tả “mỏng như giấy”, da nhăn ở vùng mu tay và khuỷu tay là những dấu hiệu có thể dễ quan sát nhất.

Trên mặt, corticoid gây ra viêm da quanh vùng quanh miệng, đặc trưng bởi những nhú dạng nang trên nền hồng ban tập trung vùng quanh miệng; và gây ra hồng ban ở vùng giữa mặt. Dẫn mạch và phù ở vùng má do mất mô dưới da.

Nổi mụn với đặc điểm là những tổn thương mụn mủ phản ánh tình trạng cường androgen hoặc những tổn thương dạng nhú phản ánh tăng glucocorticoid. Mụn có thể xuất hiện trên mặt, ngực và lưng.

Những vết rạn da màu đỏ tím, lồi, có thể gặp trong khoảng từ 50-70% bệnh nhân, thường thấy nhất ở vùng bụng, ngực, hông, mông, đùi và nách. Vết rạn da này có nguồn gốc từ

sự tăng tích trữ mỡ ở mô dưới da, làm kéo giãn lớp da vốn đã mỏng và làm vỡ cấu trúc mô dưới da. Vết rạn da rộng (0.5-2 cm) hơn so với vết rạn da màu trắng hồng xuất hiện trong thai kỳ hoặc do tăng cân nhanh.

Da dễ bị bầm, những tổn thương nhỏ có thể đưa đến bầm máu (ecchymosis), rồi hình thành ban xuất huyết (purpura). Vết thương chậm lành hơn, các vết mổ cũ có thể rạn nứt. Nhiễm nấm ở da, niêm như lang ben, nấm móng, candida miệng...

Ảnh hưởng lên cơ

Quá nhiều cortisol có thể làm tiêu hao cơ do quá trình dị hóa protein, giảm tổng hợp protein và đề kháng insulin ở cơ. Yếu cơ gốc chi là biểu hiện thường gặp, xảy ra trong khoảng 60% các trường hợp. Thường có những biểu hiện như khó khăn khi leo thang, ngồi dậy từ ghế hoặc từ giường mà không chống đỡ; mỏi cánh tay khi chải tóc hoặc sấy tóc.

Tăng huyết áp

Xảy ra trên khoảng 75-85% bệnh nhân có hội chứng Cushing. Bệnh sinh của tăng huyết áp có lẽ xuất phát từ hiệu quả **mineralocorticoid** của nồng độ cao cortisol trong máu. Ngoài ra, có thể do tăng tiết angiotensine, vì glucocorticoid làm tăng sự tổng hợp angiotensine tại gan. Các nghiên cứu trên thực nghiệm cũng cho thấy glucocorticoid có hiệu ứng tạo thuận lợi “permissive effect” trên trương lực mạch máu qua nhiều cơ chế: tăng tiết endothelin, tăng thu nhập Ca, tăng thụ thể alpha-adrenergic trên tế bào cơ trơn mạch máu, tăng nhạy cảm catecholamines. Ngược lại, glucocorticoid làm giảm hiệu quả dẫn mạch của ANP (Atrial natriuretic peptide), giảm NO (Nitric oxide) ở tế bào nội mạch mạch máu.

Rối loạn sinh dục

Thường xảy ra ở bệnh nhân hội chứng Cushing do sự tăng tiết androgen thượng thận (ở nữ giới) và cortisol (ở cả nam và nữ) từ vỏ thượng thận. Ở phụ nữ chưa mãn kinh, cường androgen gây rụng lông, mụn, vô kinh và vô sinh. Tăng cortisol máu đường như có ảnh hưởng đến sự tiết theo xung của GnRH làm ức chế sự tiết LH và FSH theo xung. Nồng độ cao của cortisol còn ức chế sự tiết của LH. Chính vì vậy, tăng cortisol máu ở nữ giới dẫn đến rối loạn kinh nguyệt như mất kinh, thiếu kinh, đa kinh; ở nam giới, giảm tiết

testosterone ở tinh hoàn mà sự tăng androgen thượng thận không bù đắp được. Do đó, bệnh nhân nam bị rụng lông, giảm libio hay bất lực; tinh toàn nhỏ, mềm.

Ảnh hưởng trên mắt

Nồng độ cao cortisol trong máu có thể làm tăng nhẹ đến trung bình áp lực nội nhãn và có thể gây glaucoma, có lẽ liên quan đến việc làm phồng to những sợi collagen trong vùng lưới bè làm ảnh hưởng đến dẫn lưu thủy dịch. Chính vì vậy, có thể đưa đến đục thủy tinh thể dưới bao sau. Một nửa số bệnh nhân có thể bị lòi mắt mà không kèm triệu chứng. Ngoài ra, một số bệnh nhân có thể bị giảm thị trường nếu u tuyến yên tiết ACTH chèn ép vào giao thoa thị.

Những biến đổi về tâm thần

Quá nhiều glucocorticoid thường đưa đến các triệu chứng tâm thần như hưng phấn, tăng cảm giác thèm ăn, cáu kỉnh, cảm xúc bất định và giảm libido. Nhiều bệnh nhân có biểu hiện mất tập trung và giảm trí nhớ, rối loạn giấc ngủ, thức dậy sớm. Một số các bệnh lý tâm thần kinh đáng lưu ý như trầm cảm kèm lo âu, loạn thần kèm hoang tưởng hoặc ảo giác, rối loạn hành vi kiểu tăng động cũng có thể xảy ra trên 50% bệnh nhân Cushing.

Biến đổi trên xương và chuyển hóa Canxi

Glucocorticoid làm ức chế sự tạo xương và thúc đẩy sự hủy xương. Glucocorticoid tác động trực tiếp lên tế bào điều hòa chuyển hóa xương, cụ thể là ức chế sự biệt hóa của tạo cốt bào, thúc đẩy apoptosis trên cả tế bào xương và tạo cốt bào, trong khi đó lại kéo dài đời sống của hủy cốt bào. Glucocorticoid còn tác động trên sự phóng thích GnRH gây suy sinh dục ở cả nam và nữ như đã trình bày, từ đó làm giảm đi những tác động có lợi của hormon sinh dục trên xương.

Ngoài ra, Glucocorticoid làm giảm sự hấp thu canxi ở ruột và tăng thải canxi qua đường niệu, dẫn đến cân bằng canxi âm. Glucocorticoid ức chế tác dụng của vitamin D dẫn đến giảm hấp thu canxi tại ruột và ống thận, cũng như làm giảm sự hydroxyl hóa vitamin D tại gan. Khi nồng độ canxi máu thấp, tuyến cận giáp tăng tiết PTH thúc đẩy sự hủy xương.

Những thay đổi về chuyển hóa canxi cũng như tác động trực tiếp của glucocorticoid trên quá trình tạo xương và hủy xương dẫn đến sự mất khối xương, thiếu xương, loãng xương

và tăng nguy cơ gãy xương, trên một bệnh nhân Cushing vốn đã yếu cơ dễ té ngã. Chụp X-Quang có thể thấy gãy lún đốt sống, gãy xương sườn.

Hoại tử xương vô mạch (không nhiễm trùng), thường ở đầu xương đùi hoặc xương cánh tay có thể xảy ra trong những trường hợp Cushing ngoại sinh nhưng hiếm khi gặp trong trường hợp Cushing nội sinh.

Nồng độ cao glucocorticoid còn làm ức chế tăng trưởng ở trẻ bằng cách ức chế tiết GH, TSH và sự sản xuất somatomedin. Ngoài ra, glucocorticoid còn ức chế sụn tiếp hợp bằng cách ức chế sản xuất mucopolysaccharide, điều này dẫn đến giảm chất nền sụn xương và sự tăng sinh của đầu xương.

Thay đổi đáp ứng viêm, miễn dịch

Quá nhiều glucocorticoid có thể làm thay đổi đáp ứng viêm bình thường khi bị nhiễm hoặc chấn thương. Ở mức độ phân tử, glucocorticoid hoạt hóa thụ thể glucocorticoid, điều chỉnh các yếu tố chuyển mã, ví dụ như NFkB (Nuclear factor kappaB), AP1 (activator protein 1) cần thiết cho sự chuyển mã của các gen tiền viêm và các yếu tố trung gian của miễn dịch. Glucocorticoid làm giảm số lượng tế bào lympho T CD4, ức chế cytokines liên quan đến T_H1 , ức chế hoạt động của fibroblast, làm giảm sự phá vỡ thành tế bào vi khuẩn và tác nhân gây nhiễm khác. Vì vậy, sự gia tăng cortisol máu làm bệnh nhân dễ nhiễm bệnh liên quan đến đáp ứng miễn dịch tế bào như nhiễm lao, nấm.

Rối loạn chuyển hóa glucose.

Tăng glucocorticoid máu có thể đưa đến bất dung nạp glucose bằng nhiều con đường khác nhau. Đầu tiên, sự gia tăng cortisol kích thích tổng hợp glucose ở gan từ aminno acid phóng thích bởi protein bị dị hóa. Sự gia tăng tân sinh đường tại gan do sự hoạt hóa enzym glucose-6-phosphatase và phosphoenolpyruvate carboxykinase. Ngoài ra, còn ghi nhận sự tăng lượng glycogen và tăng tạo thể ceton. Ở mô ngoại biên, cortisol đối kháng với tác dụng của insulin, có lẽ do cơ chế ức chế phospho hóa glucose. Đái tháo đường xảy ra trong khoảng 10-15% bệnh nhân có hội chứng Cushing.

Các bất thường xét nghiệm khác

Một số các xét nghiệm thường quy có liên hệ với hội chứng Cushing gồm: tăng hemoglobin, hematocrit và số lượng tuyệt đối hồng cầu do cường androgen, tuy nhiên đa

hồng cầu ít khi gặp. Bạch cầu thường là bình thường, tuy nhiên tỉ lệ và số tế bào lympho và eosinophil đôi khi giảm thấp.

Hạ kali máu và kiềm chuyển hóa có thể xảy ra do tăng tiết cortisol trên những bệnh nhân có hội chứng Cushing do tăng tiết ACTH lạc chỗ hoặc do carcinoma tuyến thượng thận. Đường huyết đói, đường huyết sau ăn tăng. Canxi máu bình thường, Phospho giảm nhẹ, có thể có canxi niệu.

CHẨN ĐOÁN

Đối với trường hợp nghi ngờ hội chứng Cushing, điều đầu tiên cần hỏi thật kỹ bệnh sử và tiền căn bệnh lý cũng như các loại thuốc sử dụng để loại trừ hội chứng Cushing ngoại sinh. Một số các xét nghiệm hormon tĩnh cũng như nghiệm pháp động sẽ được tiến hành sau đó để chẩn đoán xác định tình trạng tăng tiết cortisol bệnh lý và chẩn đoán nguyên nhân.

Để chẩn đoán xác định tăng tiết cortisol bệnh lý hay chẩn đoán xác định hội chứng Cushing, có thể thực hiện một số xét nghiệm như đo cortisol nước bọt lúc nửa đêm, cortisol tự do nước tiểu 24 giờ, nghiệm pháp ức chế qua đêm bằng 1 mg dexamethasone. Nghiệm pháp này dựa trên nguyên lý của cơ chế điều hòa ngược, dexamethasone là một glucocorticoid có khả năng ức chế tuyến trục hạ đồi- tuyến yên-thượng thận, từ đó làm giảm nồng độ cortisol máu. Nghiệm pháp được thực hiện bằng cách cho uống 1 mg dexamethasone lúc 23 giờ và lấy máu định lượng cortisol máu lúc 8 giờ sáng hôm sau. Ở người bình thường, cortisol máu lúc 8 giờ sáng sau nghiệm pháp thường dưới 1.8 mcg/dL. Ở bệnh nhân có hội chứng Cushing, cortisol máu sẽ không bị ức chế (>1.8 mcg/dL). Cần lưu ý rằng dương tính với test 1 mg dexamethasone có thể xảy ra trong trường hợp bệnh nhân có bệnh cấp tính nặng, béo phì, stress tâm lý, nghiện rượu mạn (hội chứng giả Cushing). Tuy nhiên, những bệnh nhân này sẽ không có biểu hiện lâm sàng rõ ràng của hội chứng Cushing.

Khi đã chẩn đoán xác định hội chứng Cushing, bệnh nhân có thể được tiến hành đo ACTH máu. Nồng độ ACTH thấp, gợi ý hội chứng Cushing không phụ thuộc ACTH. Nồng độ ACTH bình thường hoặc cao, sẽ được phân vào nhóm nguyên nhân hội chứng Cushing phụ thuộc ACTH. Một số xét nghiệm khác như nghiệm pháp ức chế

dexamethasone liều cao, lấy máu tĩnh mạch xoang đá dưới hoặc hình ảnh học như chụp CT-Scan ổ bụng, CT-scan ngực, MRI tuyến yên... sẽ được chọn lọc thực hiện để chẩn đoán nguyên nhân của hội chứng Cushing.

Nghi ngờ hội chứng Cushing

Loại trừ phơi nhiễm glucocorticoid ngoại sinh

Tiến hành 1 trong các xét nghiệm sau

Bước 1

Cortisol niệu 24h
(≥ 2 lần)

Test 1-mg
dexamethasone
qua đêm

Cortisol nước bọt
nửa đêm (≥ 2 lần)

BẤT THƯỜNG

Bình thường
(khả năng không phải
hội chứng Cushing)

Bước 2

Loại trừ các nguyên nhân của tăng cortisol sinh lý

Tham khảo ý kiến chuyên gia Nội Tiết

Bước 3

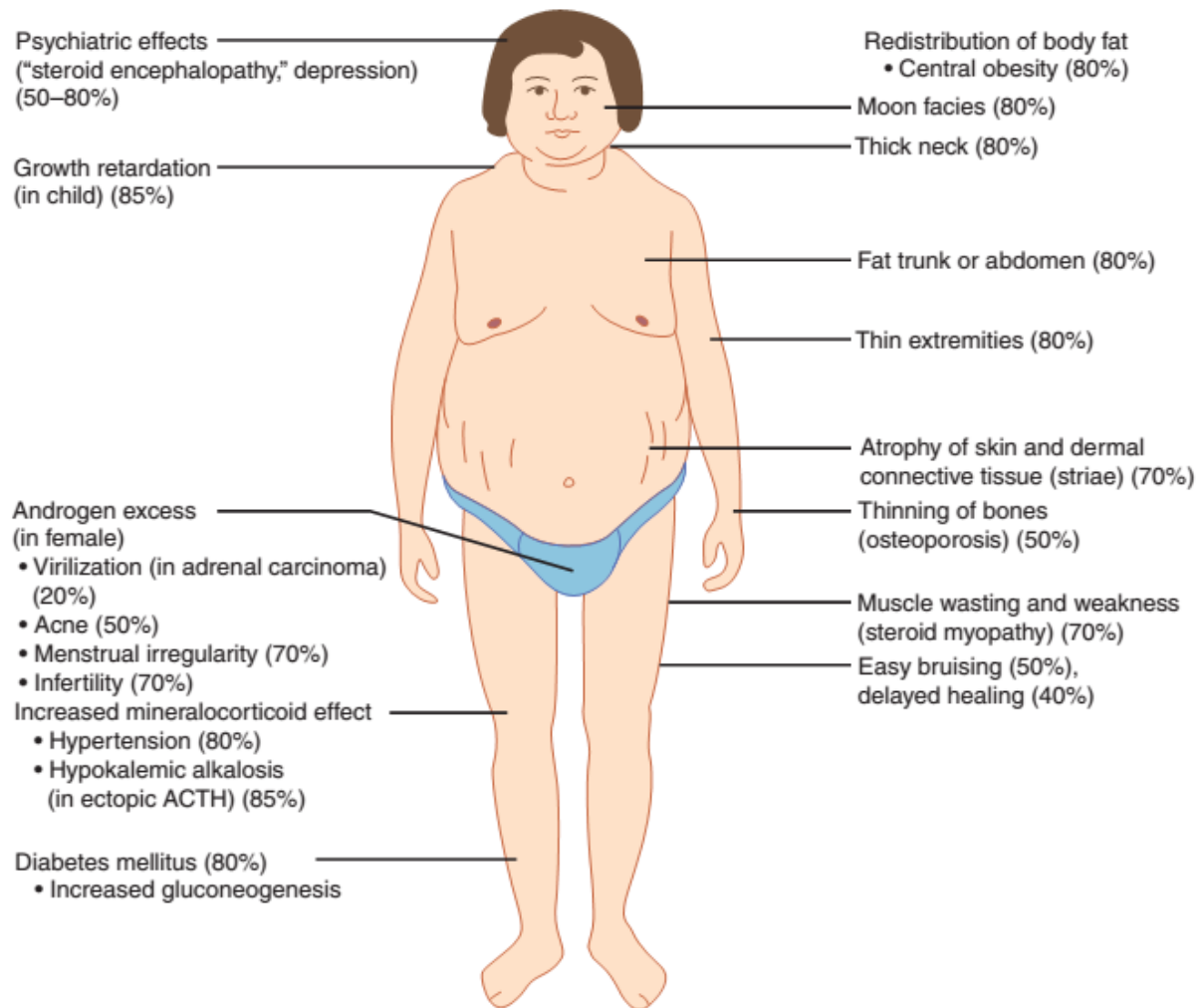
Tiến hành 1 hoặc 2 xét nghiệm khác được nêu ở bước 1

Không thống nhất giữa kết
quả bước 1 và bước 3
(Cần đánh giá thêm)

BẤT THƯỜNG

Bình thường
(Khả năng không phải
hội chứng Cushing)

Hội chứng Cushing



Tài liệu tham khảo

1. Mai Thế Trạch, Nguyễn Thy Khuê, *Nội Tiết Học Đại Cương*, Nhà xuất bản Y Học TP. Hồ Chí Minh. 2007
2. Lynnette K Nieman Causes and pathophysiology of Cushing's syndrome. Uptodate 2018
3. Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, John Newell-Price, Martin O. Savage, Paul M. Stewart, Victor M. Montori; The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 93, Issue 5, 1 May 2008, Pages 1526–1540,

4. Gary D. Hammer. Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine, 7th ed. McGrawHill 2014.