

ĐẠI CƯƠNG BỆNH LÝ NỘI TIẾT

TRẦN QUANG NAM

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kể được các loại tuyến nội tiết trong hệ nội tiết.
2. Trình bày được các loại rối loạn chức năng tuyến nội tiết.
3. Trình bày được các bước đánh giá rối loạn nội tiết
4. Trình bày được các khái niệm cơ bản về điều trị nội tiết

Từ khoá: Tuyến nội tiết, điều hoà ngược

1. KHÁI QUÁT VỀ HỆ THỐNG NỘI TIẾT

1.1 Hệ thống tuyến nội tiết

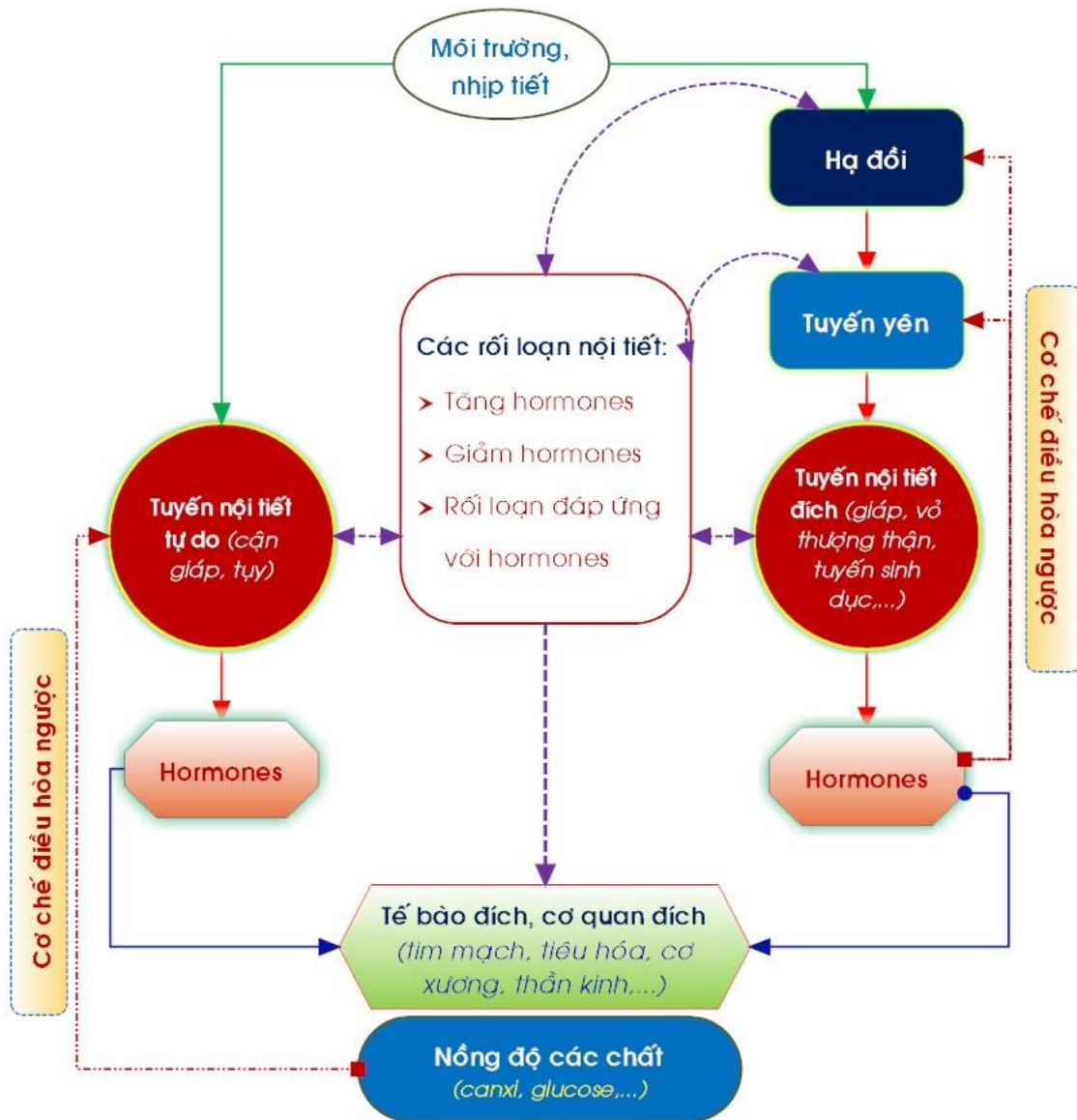
Bao gồm 2 nhóm tuyến nội tiết sau đây (hình 1)

- *Các tuyến nội tiết thuộc trục hạ đồi – tuyến yên – tuyến nội tiết đích (target organ).*
Gồm các tuyến: hạ đồi, tuyến yên, tuyến giáp, tuyến thượng thận, tuyến sinh dục (buồng trứng, tinh hoàn),...
- *Các tuyến nội tiết khác:* tuyến cận giáp, tiểu đảo tuyến tụy nội tiết,...

Các tuyến nội tiết kể trên tác động lên các cơ quan khác thông qua hệ thống thần kinh, hormone, cytokine, và các yếu tố tăng trưởng.

- + *Tác động nội tiết (endocrine):* hormone được tuyến nội tiết sản xuất ra, khi đi vào tuần hoàn sẽ tác động lên các tuyến nội tiết đích hoặc lên các cơ quan đích.
- + *Tác dụng bàng tiết (paracrine)* là hiện tượng khi hormone tác động lên những tế bào lân cận trong cùng tuyến nội tiết.
- + *Tác dụng tự tiết (autocrine)* là hiện tượng khi hormone tác động lên chính tế bào đã tiết ra hormone.

SƠ ĐỒ CÁC KHÁI NIỆM NỘI TIẾT THEN CHỐT



Hình 1: Hệ thống các tuyến nội tiết và cơ chế điều hoà hormone

1.2 Hormone và các tác động của hormone

Hormone được phân loại làm 3 nhóm cấu trúc hoá học:

- Hormone cấu trúc peptide
- Hormone cấu trúc steroid (tổng hợp từ cholesterol)
- Hormone cấu trúc acid amin

Hormone sẽ gắn chọn lọc vào các thụ thể nằm trên bề mặt màng tế bào hoặc thụ thể nằm bên trong tế bào. Thụ thể nằm trong tế bào sẽ tương tác với hormone và dẫn tới điều hoà chức năng của các gen (ví dụ: corticosteroids, vitamin D, hormone giáp). Thụ thể trên bề

mặt màng tế bào gắn với hormone để điều hoà hoạt tính của các enzyme hoặc tác động lên các kênh ion (ví dụ: hormone tăng trưởng,...)

1.3 Cơ chế điều hoà ngược

Cơ chế điều hoà của hệ thống nội tiết chủ yếu là sự điều hoà ngược theo 1 trong các cách sau:

- Cơ chế phản hồi ngược

Hormone của tuyến nội tiết ngoại biên sẽ điều hoà ngược lên tuyến yên hạ đồi: ví dụ, hormone giáp thyroxin ức chế ngược trên TRH (thyroid releasing hormone) của hạ đồi và TSH (thyroid-stimulating hormone) của tuyến yên; cortisol ức chế ngược lên CRH (Corticotropin-releasing hormone) của hạ đồi và ACTH (adrenocorticotrophic hormone) của tuyến yên.

- Cơ chế phản hồi trực tiếp qua nồng độ các chất

Calcium điều hoà tuyến cận giáp tiết PTH (parathyroid hormone); Glucose điều hoà tiết insulin và glucagon; Áp lực thẩm thấu hoặc thể tích dịch ngoại bào điều hoà tiết vasopressin, renin và aldosterone.

2. CÁC LOẠI RỐI LOẠN CHỨC NĂNG TUYẾN NỘI TIẾT

Bệnh lý nội tiết có thể do: rối loạn ngay tại tuyến nội tiết (tổng hợp hormone, sự tiết hormone), rối loạn quá trình vận chuyển hormone hoặc do rối loạn ngay tại cơ quan đích mà hormone tác động. Có thể chia 3 nhóm (xem bảng 1)

2.1 Tăng hormone

- *Cường năng tuyến nội tiết nguyên phát: do rối loạn tại tuyến nội tiết*
Rối loạn tự miễn: ví dụ: trong bệnh Basedow kháng thể tự miễn tương tác với thụ thể TSH gây tác dụng giống như của TSH lên tuyến giáp, dẫn tới kích thích tế bào nang giáp tăng sản xuất hormone giáp.
Tăng sinh lành tính: adenom tuyến cận giáp tăng tiết PTH gây tăng calci máu.
Ung thư nội tiết: carcinoma vỏ thượng thận tăng tiết androgen gây nam hoá.
- *Cường năng tuyến nội tiết thứ phát do hormone tuyến yên:* ví dụ adenoma tuyến yên tăng tiết ACTH gây thượng thận tăng tiết cortisol trong bệnh Cushing.
- *Sản xuất hormone lạc chỗ dẫn tới tăng tiết hormone* (ví dụ: ung thư phổi tế bào nhỏ tiết nhiều ACTH gây thượng thận tăng tiết cortisol): ít gặp
- *Dùng hormone quá nhiều từ bên ngoài cơ thể:* thường gặp do dùng glucocorticoid ngoại sinh.

2.2 Giảm hormone: có thể do nguyên nhân sau

- Suy tuyến nội tiết nguyên phát:
 - + *Phá huỷ tuyến nội tiết do*
Tự miễn dịch: thường gặp nhất là: viêm giáp Hashimoto (quá trình tự miễn phá huỷ tuyến giáp) và đái tháo đường típ 1 (quá trình tự miễn phá huỷ tế bào beta tuyến tụy nội tiết)
Phẫu thuật, nhiễm trùng, viêm, nhồi máu, xuất huyết hoặc thâm nhiễm u.

- + Đột biến của hormone, thụ thể hormone, yếu tố sao mã, thiếu enzymes và các kênh vận chuyển.
- + Bất sản tuyến nội tiết
- + Thiếu tiền chất (ví dụ thiếu iod gây giảm tổng hợp hormone giáp)
- Suy tuyến nội tiết thứ phát do thiếu hormone tuyến yên (ví dụ: suy thượng thận thứ phát do suy tuyến yên)

2.3 Đề kháng hormone

- Đa số hội chứng đề kháng hormone do rối loạn di truyền gây khiếm khuyết thụ thể màng, thụ thể trong nhân tế bào hoặc rối loạn những con đường truyền tín hiệu của thụ thể.
- Biểu hiện lâm sàng là giảm tác dụng của hormone, tuy nhiên đo nồng độ hormone trong máu tăng cao.
 Ví dụ: trường hợp rất hiếm gặp là bệnh đề kháng androgen hoàn toàn trên bệnh nhân về di truyền là giới nam có nhiễm sắc thể XY, đột biến thụ thể androgen gây ra biểu hiện kiểu hình nữ, đo LH (luteinizing hormone) và testosterone tăng cao.
- Những loại đề kháng hormone chức năng do mắc phải thường gặp hơn đó là đề kháng insulin trong đái tháo đường típ 2, đề kháng leptin trong béo phì. Bệnh sinh của đề kháng chức năng liên quan tới hiện tượng điều chỉnh xuống (downregulation) và rối loạn của các con đường tín hiệu hậu thụ thể insulin.

Bảng 1: Nguyên nhân bệnh lý nội tiết

	LOẠI RỐI LOẠN NỘI TIẾT	VÍ DỤ
1.	TĂNG CHỨC NĂNG	
	U tân sinh Lành tính Ác tính Lạc chỗ. Đa u nội tiết (MEN: Multiple endocrine neoplasia)	Adenoma tuyến yên, cường cận giáp, nhân giáp tăng chức năng tự chủ, pheochromocytoma Ung thư vỏ thượng thận, ung thư tủy giáp (medullary thyroid cancer), carcinoid Tăng tiết ACTH lạc chỗ, tăng tiết ADH không thích hợp MEN 1, MEN 2
	Tự miễn	Basedow
	Iatrogenic	Hội chứng Cushing, hạ đường huyết do thuốc
	Nhiễm trùng hoặc viêm	Viêm giáp bán cấp
	Đột biến thụ thể bị tăng hoạt động	LH, TSH, Ca ²⁺ , thụ thể PTH,...
2.	GIẢM CHỨC NĂNG	
	Tự miễn	Viêm giáp Hashimoto, đái tháo đường típ 1, bệnh Addison, suy đa tuyến nội tiết
	Iatrogenic	Suy tuyến yên do xạ trị, suy giáp do phẫu thuật
	Nhiễm trùng/viêm	Suy thượng thận, sarcoidosis hạ đồi
	Đột biến hormone	GH, LH β , FSH β , vasopressin
	Rối loạn enzyme	Thiếu 21-Hydroxylase
	Rối loạn phát triển	Hội chứng Kallmann, Hội chứng Turner
	Thiếu vitamin/dinh dưỡng	Thiếu Vitamin D, thiếu iodine
	Xuất huyết/nhồi máu	Hội chứng Sheehan, suy thượng thận
3.	ĐỀ KHÁNG HORMONE	
	Đột biến thụ thể. Màng tế bào Nhân	GH, vasopressin, LH, FSH, ACTH, GnRH, GHRH, PTH, leptin, Ca ²⁺ AR, TR, VDR, ER, GR, PPAR γ
	Đột biến con đường dẫn tín hiệu	Loạn dưỡng xương di truyền Albright
	Hậu thụ thể	Đái tháo đường típ 2, kháng leptin
<i>ACTH, adrenocorticotrophic hormone; AR, androgen receptor; ER, estrogen receptor; FSH, follicle-stimulating hormone; GHRH, growth hormone-releasing hormone; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; GR, glucocorticoid receptor; LH, luteinizing hormone; PPAR, peroxisome proliferator activated receptor; PTH, parathyroid hormone; TR, thyroid hormone receptor; TSH, thyroid stimulating hormone; VDR, vitamin D receptor</i>		

3. ĐÁNH GIÁ CÁC RỐI LOẠN NỘI TIẾT

Trong khảo sát bệnh lý nội tiết cần đánh giá về 2 vấn đề:

- Rối loạn chức năng tuyến nội tiết: cường chức năng hay giảm chức năng.
- Rối loạn cấu trúc tuyến nội tiết.

Luôn luôn bắt đầu bằng hỏi bệnh sử và khám thực thể để phát hiện các biểu hiện nghi ngờ rối loạn nội tiết. Tuy nhiên triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng thường không đặc hiệu để chẩn đoán xác định rối loạn chức năng nội tiết. Do đó cần thực hiện các xét nghiệm đánh giá về chức năng và khảo sát về cấu trúc của tuyến nội tiết. Nguyên tắc chung trong nội tiết, bước đầu là xét nghiệm sinh hoá, sau đó mới thực hiện xét nghiệm đánh giá cấu trúc tuyến nội tiết.

3.1 Khám lâm sàng:

Hỏi bệnh và khám thực thể tìm các biểu hiện của tình trạng tăng quá mức hormone hoặc giảm quá mức hormone. Ví dụ: hội chứng Cushing có thể biểu hiện béo phì trung tâm, rạn da và yếu cơ gốc chi,...; Hội chứng suy giáp có thể có biểu hiện chậm chạp, mệt mỏi, da khô,...

Hỏi tiền căn bản thân về bệnh lý, tiền căn gia đình, có dùng các loại thuốc có tác động lên các chức năng nội tiết.

Có thể khám trực tiếp các tuyến nội tiết sờ thấy như tuyến giáp hoặc tuyến sinh dục (tinh hoàn).

3.2 Xét nghiệm đánh giá chức năng nội tiết.

3.2.1 Định lượng hormone tĩnh

- Đa số các hormone được định lượng trong huyết tương hoặc huyết thanh.
- Định lượng hormone và các chất chuyển hoá của hormone trong nước tiểu 24 giờ là chỉ số giúp ích cho đánh giá một số rối loạn hormone. Quan trọng là phải đảm bảo bệnh nhân lấy đủ nước tiểu 24 giờ. Đo creatinin nước tiểu đồng thời trong mẫu nước tiểu 24 giờ để đánh giá việc thu thập có đủ mẫu nước tiểu hay không. Ví dụ, định lượng cortisol tự do trong nước tiểu 24 giờ phản ánh chủ yếu lượng cortisol không gắn protein do đó sẽ đánh giá hormone có hoạt tính. Định lượng nước tiểu 24 giờ thường dùng với các chất khác như vanillyl mandelic acid, metanephrine, catecholamines, 5-hydroxyindoleacetic acid, and calcium.
- Các xét nghiệm hormone tĩnh thường cần đo cùng lúc: các hormone ngoại biên và cả hormone tuyến yên có liên hệ với nhau trong trục nội tiết. Ví dụ: đánh giá suy sinh dục, cần xét nghiệm đo testosterone huyết tương (ở nam giới), estradiol và progesterone (ở nữ giới); cùng đồng thời đo LH, FSH huyết tương. Đánh giá chức năng tuyến giáp: xét nghiệm T4 tự do và TSH. Đánh giá chức năng vỏ thượng thận: xét nghiệm cortisol, ACTH.

- Trong những bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng nhẹ, đo nồng độ hormone tĩnh có thể khó phân biệt với người bình thường, do một số lý do
 - + Có sự trùng lặp giữa giá trị tham chiếu bình thường (dựa trên thống kê của dân số chung) và giá trị xét nghiệm bất thường của hormone.
 - + Tiết hormone của tuyến nội tiết có tính chất thay đổi nhịp trong ngày.
 - + Có nhiều yếu tố ảnh hưởng sự tiết hormone: giấc ngủ, bữa ăn, các loại thuốc.
 - + Hormone có bán hủy ngắn (ví dụ ACTH)
 - + Hormone dạng tự do (không gắn protein chuyên chở) là dạng có hoạt tính có thể không xét nghiệm được (ví dụ: cortisol tự do trong huyết tương thực tế không đo được phổ biến trong thực hành).

Do có sự biến đổi này, khi làm xét nghiệm hormone cần ghi rõ thời điểm lấy máu trong ngày (ví dụ: xét nghiệm cortisol huyết tương lúc 8 giờ sáng trong chẩn đoán suy thượng thận)

Nồng độ hormone tĩnh khi rất thấp hoặc rất cao thì có thể giúp chẩn đoán. Tuy nhiên, có nhiều trường hợp có biểu hiện lâm sàng gợi ý có rối loạn nội tiết, nhưng nồng độ hormone tĩnh lại nằm trong khoảng tham chiếu bình thường, những bệnh nhân này cần phải làm nghiệm pháp động đánh giá chức năng tuyến nội tiết để chẩn đoán xác định.

3.2.2 Nghiệm pháp động đánh giá chức năng tuyến nội tiết

Nguyên tắc thực hiện dựa vào cơ chế phản hồi ngược.

Nghiệm pháp ức chế: dùng cho bệnh nhân biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm hormone tĩnh nghi ngờ chức năng tuyến nội tiết. Ví dụ: nghiệm pháp ức chế bằng dexamethasone chẩn đoán tăng tiết cortisol (hội chứng Cushing nội sinh).

Nghiệm pháp kích thích: dùng cho bệnh nhân biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm hormone tĩnh nghi suy chức năng tuyến nội tiết. Ví dụ: nghiệm pháp kích thích bằng ACTH tổng hợp chẩn đoán suy tuyến thượng thận, nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin đánh giá đáp ứng tiết ACTH và GH của tuyến yên.

3.3 Các xét nghiệm hình ảnh:

- Hình ảnh học chức năng:

Ví dụ: xạ hình tuyến giáp bằng iod đồng vị phóng xạ ^{131}I hoặc ^{123}I đánh giá khả năng thu nhận của iod vào tuyến giáp và dùng phân biệt các nguyên nhân nhiễm độc hormone giáp (ví dụ: viêm giáp bán cấp có xạ hình giảm bắt xạ, Basedow có xạ hình tăng bắt xạ)

- Hình ảnh học cấu trúc:

Dùng xác định sự hiện diện của u nội tiết sau khi đã có chẩn đoán xác định là rối loạn nội tiết dựa vào xét nghiệm hormone tĩnh. Ví dụ: chụp cộng hưởng từ

(magnetic resonance imaging: MRI) tuyến yên tìm khối u tuyến yên; chụp cắt lớp vi tính (computed tomography scan: CT scan) thượng thận tìm khối u trong hội chứng Cushing nội sinh không tùy thuộc ACTH.

4 TẦM SOÁT VÀ ĐÁNH GIÁ RỐI LOẠN NỘI TIẾT THƯỜNG GẶP

Có nhiều rối loạn nội tiết thường gặp ở người lớn và có thể được các bác sĩ đa khoa, bác sĩ gia đình chẩn đoán và điều trị. Do một số bệnh lý nội tiết có tần xuất hiện mắc cao và có tầm quan trọng về lâm sàng, do đó cần chỉ định làm xét nghiệm tầm soát cho các dân số có nguy cơ cao.

Bệnh lý cần tầm soát	Phương pháp
Béo phì	Chỉ số khối cơ thể (body mass index: BMI) (kg/m ²) Đo vòng eo
Đái tháo đường típ 2	Đường huyết đói Đường huyết bất kỳ HbA1c
Cường giáp	TSH, T4 tự do
Cường cận giáp	Calci máu Đo PTH máu, nếu calci máu tăng
Mãn kinh	FSH
Suy sinh dục nam	Testosterone, LH
Thiếu vitamin D	Định lượng 25-OH vitamin D trong máu
<i>BMI: body mass index; TSH: thyroid-stimulating hormone; PTH: parathyroid Hormone; LH: luteinizing hormone; FSH: Follicle-stimulating hormone</i>	

5. MỘT SỐ KHÁI NIỆM CƠ BẢN TRONG ĐIỀU TRỊ TRONG NỘI TIẾT

- *Thay thế hormone thiếu hụt*: những bệnh lý suy giảm chức năng tiết hormone do cả nguyên nhân suy nguyên phát hay suy thứ phát sẽ được điều trị bằng cách dùng bổ sung các hormone của tuyến nội tiết ngoại biên bị giảm (ví dụ: suy thượng thận thứ phát do suy tuyến yên sẽ được dùng bổ sung hydrocortisone). Tuy nhiên, với bệnh chậm tăng trưởng do thiếu hormone tăng trưởng (GH) người bệnh sẽ được bù hormone tăng trưởng.
- *Ức chế sự sản xuất hormone quá mức*: có thể dùng thuốc, phẫu thuật hoặc xạ trị. Một số trường hợp được dùng thuốc đối kháng thụ thể của hormone bị tăng quá mức (Ví dụ bệnh to đầu chi do tăng tiết GH, có thể dùng thuốc pegvisomant đối kháng với thụ thể của GH).

6. KẾT LUẬN:

Việc chẩn đoán các bệnh lý nội tiết phải dựa vào sự tổng hợp các đánh giá sau đây:

- Hỏi bệnh và khám lâm sàng tìm biểu hiện nghi ngờ về rối loạn nội tiết.
- Các xét nghiệm hormone tĩnh và các nghiệm pháp động đánh giá chức năng nội tiết để chẩn đoán xác định về rối loạn chức năng các tuyến nội tiết.
- Chẩn đoán hình ảnh đánh giá tổn thương hình thái học của tuyến nội tiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jameson JL (2017) “Approach to the patient with endocrine disorders”. In J. L. Jameson (Ed.), HARRISON’S Endocrinology 4th edition. McGraw-Hill. pp.2-7.
2. Gardner, D.G. and Shoback D (2011). Greenspan's Basic & clinical endocrinology, 9th edition, Mc Graw Hill Lange.
3. Melmed Sh, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg, HM (2016) Principles of Endocrinology. In: Williams Textbook of Endocrinology, 13th edition, Elsevier, Inc