

Sinh lý bệnh SUY THƯỢNG THẬN MẠN

Ths Bs Trần Thế Trung

Mục tiêu bài giảng

- Trình bày được định nghĩa suy thượng thận
- Trình bày được các nguyên nhân thường gặp của suy thượng thận mạn
- Trình bày được các hậu quả của thiếu hụt glucocorticoid
- Trình bày được các hậu quả của thiếu hụt aldosterone
- Phân biệt được suy thượng thận tiên phát và suy thượng thận thứ phát

I. KHÁI NIỆM CƠ BẢN VỀ TUYẾN THƯỢNG THẬN

Tuyến thượng thận gồm 2 phần vỏ thượng thận và tủy thượng thận với những chức năng khác biệt. Tủy thượng thận tiết ra các catecholamine (gồm adrenaline và noradrenaline) có tác dụng chủ yếu trên hệ tim mạch, làm co mạch, tăng sức co bóp cơ tim, tăng nhịp tim và tăng huyết áp. Sự thiếu hụt các hormon tủy thượng thận không gây ảnh hưởng đến chuyển hóa của cơ thể.

Vỏ thượng thận tiết ra 3 hormon: cortisol (thuộc nhóm glucocorticoid), aldosterone (nhóm mineralocorticoid) và androgen thượng thận là dehydroandrosterone (DHEA).

Tuyến yên tiết ACTH điều hòa hoạt động của vỏ thượng thận. ACTH có tác dụng kích thích vỏ thượng thận bài tiết cortisol và DHEA. Vùng hạ đồi bài tiết CRH chỉ huy sự bài tiết ACTH của tuyến yên. Aldosterone ít chịu ảnh hưởng bởi ACTH, bởi còn được điều hòa qua hệ Renin-Angiotensin-Aldosterone, nồng độ natri và kali máu.

II. ĐỊNH NGHĨA VÀ PHÂN LOẠI SUY THƯỢNG THẬN MẠN

Suy tuyến thượng thận, còn được gọi suy tuyến thượng thận vỏ, là tình trạng thiếu hụt một, hai hoặc ba hormon của vỏ thượng thận, bao gồm hormon glucocorticoid (cortisol) mineralocorticoid (aldosterone) và androgen thượng thận (DHEA). Thường gặp nhất là tình trạng thiếu cortisol, có kèm hoặc không kèm thiếu aldosterone hoặc androgen. Trường hợp thiếu đơn độc aldosterone hoặc androgen ít gặp ở người lớn. Rối loạn tổng hợp một hormon do thiếu men bẩm sinh thường gặp ở trẻ em.

Suy thượng thận tiên phát (có tên gọi là bệnh Addison) xảy ra do tổn thương tại tuyến thượng thận. Suy thượng thận tiên phát thường dẫn đến hậu quả **thiếu hụt cả 3 hormon** cortisol, aldosterone và androgen thượng thận.

Suy thượng thận thứ phát xảy ra do **thiếu ACTH** từ tuyến yên. Suy thượng thận thứ phát dẫn đến thiếu hụt cortisol và androgen. Aldosterone thường không bị ảnh hưởng do tế bào vỏ thượng thận còn có sự điều hòa bài tiết từ hệ Renin-Angiotensin-Aldosterone và từ nồng độ các chất điện giải (natri và kali) trong máu.

III. CÁC NGUYÊN NHÂN SUY THƯỢNG THẬN MẠN

Bảng 1. Các nguyên nhân suy thượng thận mạn

1. Suy thượng thận tiên phát (bệnh Addison)

- Tự miễn
- Lao
- Xuất huyết hoặc nhồi máu thượng thận
- Nhiễm nấm (Histoplasmosis, coccidioidomycosis)
- Nhiễm HIV, bệnh nhiễm trùng cơ hội do AIDS (ví dụ: cytomegalovirus)
- Ung thư biểu mô và ung thư hạch non-Hodgkin lymphoma di căn
- Bệnh thoái hóa dạng bột (Amyloidosis)
- Bệnh thâm nhiễm sắt, bệnh sarcoidosis
- Hội chứng kháng phospholipid
- Do xạ trị
- Sau phẫu thuật cắt thượng thận
- Dùng thuốc ức chế men (như: metyrapone, aminoglutethimide, trilostane,
- ketoconazole, suramin, etomidate)
- Thuốc độc tế bào và hóa trị ung thư (mitotane, megestrol,
- mifepristone)
- Khiếm khuyết bẩm sinh (bệnh loạn dưỡng thượng thận chất trắng liên kết nhiễm sắc thể giới tính X, bệnh thiếu hụt men bẩm sinh, thiếu sản thượng thận, bệnh thiếu hụt glucocorticoid có tính gia đình)

2. Suy thượng thận thứ phát

- Dùng thuốc glucocorticoid
- U tuyến yên, u vùng hạ đồi, u sọ hầu

- Hoại tử tuyến yên sau sinh (Hội chứng Sheehan)
- Bệnh sarcoidosis, nhiễm sắc tố sắt
- Chấn thương sọ não
- Phẫu thuật vùng sọ
- Chiếu xạ tuyến yên
- Lao, giang mai, nhiễm nấm
- Viêm tuyến yên thâm nhiễm lympho bào
- Suy tuyến yên vô căn và gia đình
- Bệnh vùng hạ đồi thiếu CRH đơn độc mắc phải

A. Suy thượng thận tiên phát (bệnh Addison)

1. Nguyên nhân:

Suy thượng thận tiên phát mạn tính là bệnh tương đối hiếm, ở các nước Tây phương gặp khoảng 50 bệnh nhân trong 1 triệu. Độ tuổi thường gặp là từ 30 đến 60, tuy nhiên bệnh có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi. Nguyên nhân thường gặp nhất là do bệnh tự miễn, xảy ra ở phụ nữ nhiều hơn nam giới. Với sự gia tăng của bệnh AIDS và ung thư, tỉ lệ mắc bệnh suy thượng thận được dự đoán sẽ tăng.

Suy thượng thận tiên phát do nguyên nhân tự miễn

Nguyên nhân thường gặp nhất ở các nước phát triển, chiếm 80% trường hợp suy thượng thận mạn ở Mỹ, gây teo và suy giảm chức năng tuyến thượng thận. Kháng thể kháng men 21-Hydroxylase có thể dương tính trong 50 – 70% trường hợp. Bệnh có thể đi kèm các bệnh tự miễn ở các cơ quan khác và các tuyến nội tiết khác, trong đó có hội chứng đa tuyến nội tiết tự miễn APS (autoimmune polyendocrine syndrome). Quá trình tự miễn tấn công, phá hủy các mô khác của bệnh nhân và gây ra các bệnh lý kết hợp như suy tuyến cận giáp, nhiễm nấm candida da niêm (APS típ I) hoặc viêm tuyến giáp tự miễn, đái tháo đường típ 1, bệnh celiac, suy buồng trứng (APS típ II).

Lao thượng thận: là nguyên nhân thường gặp ở nước đang phát triển.

Hội chứng giảm miễn dịch mắc phải (AIDS).

Sau điều trị phẫu thuật cắt bỏ tuyến thượng thận hai bên, dùng thuốc Mitotan điều trị hội chứng Cushing.

Các nguyên nhân hiếm:

- **Nhiễm nấm toàn thân, giang mai.**

- **Xuất huyết** trong bệnh cảnh nhiễm trùng huyết, rối loạn đông máu, điều trị bằng thuốc kháng đông, chấn thương, phẫu thuật, thai nghén, nhồi máu thượng thận hai bên do huyết khối, viêm động mạch.
- **Các bệnh thâm nhiễm, xâm lấn tuyến thượng thận:** lymphoma, u di căn thượng thận, bệnh thoái biến dạng bột, sarcoidosis, bệnh nhiễm sắc tố sắt.
- **Thoái triển thượng thận bẩm sinh.**
- **Loạn dưỡng chất trắng thượng thận:** Tỉ lệ bệnh mới mắc khoảng 1/25000. Rối loạn có tính gia đình, liên hệ với nhiễm sắc thể giới tính X, biểu hiện lâm sàng ở trẻ em trai và nam vị thành niên. Các tổn thương bao gồm mất myelin rải rác ở hệ thần kinh trung ương (leukodystrophy) kết hợp với bệnh Addison nên được gọi là bệnh loạn dưỡng chất trắng thượng thận (Adrenoleukodystrophy). Bệnh nhân có nồng độ acid béo chuỗi rất dài tăng cao trong máu và tích tụ vào các mô như não, tuyến thượng thận, tinh hoàn, gan, gây ra các triệu chứng lâm sàng. Biểu hiện thần kinh có thể xuất hiện sớm ở trẻ em gây ra các rối loạn nhận thức, ứng xử, cảm xúc không ổn định, rối loạn thị lực và dáng đi, sau cùng đưa đến điên loạn. Một biểu hình lâm sàng nhẹ hơn có thể gặp ở lứa tuổi thập niên 30-40, bệnh nhân có thể mất chức năng nhận thức, không đi lại được, bí tiểu và bất lực. Triệu chứng của suy thượng thận có thể xuất hiện trước triệu chứng thần kinh.

2. Sinh lý bệnh

Thiếu cortisol

Rối loạn chuyển hóa: giảm sự tân sinh đường, giảm sự huy động và sử dụng mỡ, giảm dự trữ glycogen trong gan, dễ xảy ra **hạ đường huyết khi đói** (thường gây triệu chứng lâm sàng rõ ở trẻ em), gầy sút.

Tiêu hóa: ăn mất ngon, buồn ói, ói mửa, đau bụng, giảm axít trong dịch vị.

Thần kinh: giảm sinh lực, mệt mỏi, vô cảm, lú lẫn, rối loạn tâm thần.

Tim mạch: giảm sự đáp ứng với catecholamin, giảm thể tích huyết tương, giảm huyết áp.

Thận: giảm khả năng bài tiết nước tự do, tăng lượng natri mất qua nước tiểu.

Tuyến yên: trong suy thượng thận tiên phát, cortisol máu giảm làm tuyến yên **tăng tiết ACTH**. Nồng độ ACTH máu thường tăng rất cao, gây ra xạm da, niêm.

Giảm khả năng đáp ứng với **stress**: Tình trạng thiếu cortisol trở nên trầm trọng hơn khi xảy ra stress. Tất cả các triệu chứng trên đều gia tăng khi có chấn thương, nhiễm trùng hay nhịn đói.

Thiếu aldosterone

Thiếu aldosterone sẽ làm **giảm khả năng giữ natri và bài tiết kali**. Nếu bệnh nhân ăn rất nhiều muối sẽ không có triệu chứng gì. Tình trạng bệnh nhân sẽ xấu rất nhanh nếu ăn ít, ói mửa, tiêu chảy, đồ mồ hôi nhiều.

Nếu không điều trị bằng các chất tương tự aldosterone, bệnh nhân sẽ không thể giảm lượng natri trong nước tiểu xuống dưới 50 mEq/ngày. Khi lượng natri thải nhiều hơn lượng natri hấp thu sẽ làm giảm dịch ngoại bào, giảm natri máu, giảm thể tích huyết tương, giảm huyết áp, giảm cung lượng tim, tụt huyết áp ở tư thế đứng, giảm lượng máu đến thận và tăng urê máu. Có thể có tăng kali máu và toan máu nhẹ, một phần do giảm độ lọc cầu thận, một phần do giảm sự trao đổi ion dương ở ống lượn xa.

Thiếu androgen

Giảm bài tiết androgen thượng thận thường không gây ra rối loạn lâm sàng rõ rệt trên nam giới bởi vì thượng thận không phải là nguồn cung cấp hormon androgen chính ở nam. Ở phụ nữ, có thể biểu hiện trên một số đặc tính sinh dục thứ phát như giảm lông mu, lông nách và góp phần gây mệt mỏi.

3. Triệu chứng

Trong đa số trường hợp triệu chứng của bệnh Addison xảy ra từ từ. Quá trình phá hủy vỏ thượng thận thay đổi tùy theo nguyên nhân nhưng thường xảy ra chậm và trong thời gian đầu, sự tăng tiết bù trừ của ACTH giúp phần thượng thận còn lại bài tiết đủ cortisol cho nhu cầu sinh lý. Chỉ khi bệnh nhân bị **stress** như ói, nhiễm trùng, chấn thương, phẫu thuật, các triệu chứng thiếu hormon mới lộ rõ dưới hình thức **con suy thượng thận cấp tính**.

Khi vỏ thượng thận bị phá hủy nhiều, hơn 90%, sự bù trừ nội tại sẽ không đủ nữa và bệnh nhân sẽ có triệu chứng lâm sàng của bệnh Addison.

Các triệu chứng chính: mệt, gầy, rối loạn tiêu hóa, xạm da và hạ huyết áp.

- **Mệt**: thường là lý do đưa bệnh nhân đi khám bệnh: mệt thể xác, tinh thần và sinh dục. Cảm giác mệt xuất hiện ngay khi ngủ dậy và tăng dần lên trong ngày, thường kèm chán ăn, ăn uống kém.

Một mối tình thần biểu hiện bằng suy nghĩ chậm, vô cảm, trầm cảm xen lẫn với những lúc nóng nảy, gây gổ. Nam giới có thể bị bất lực, phụ nữ lãnh cảm, mất kinh.

- **Gầy, sụt cân:** luôn luôn có, xuất hiện từ từ, kéo dài nhiều khi bệnh nhân không để ý. Gầy còn do mất nước vì mất muối, kém ăn.

- **Rối loạn tiêu hóa:** bắt đầu là chán ăn, ăn uống kém, nhưng thèm ăn muối. Buồn nôn và nôn ói thường xảy ra, tiêu chảy ít gặp hơn. Các triệu chứng này nặng lên khi xảy ra cơn suy thượng thận cấp. Có thể có triệu chứng đau bụng không khu trú. Trong cơn suy thượng thận cấp, đau bụng nhiều có thể lầm với bụng ngoại khoa.

- **Xạm da rải rác:** màu nâu đồng, rất điển hình. Xạm da xuất hiện trước hết ở vùng hờ, tiếp xúc với tia nắng mặt trời, những vùng cọ sát và ở các vùng có sẹo mới. Các vị trí thường xuất hiện xạm da là mặt, cổ, bàn tay, mặt sau cánh tay, thắt lưng, đầu gối. Biểu hiện ở bàn tay, các nếp gấp đều nâu hoặc đen, móng tay có gạch sậm màu. Đầu vú nâu sẫm. Ở niêm mạc má, lợi, sàn miệng, có những đốm màu đá đen, tuy hiếm nhưng rất có giá trị, nhất là ở người da xạm màu.

- **Hạ huyết áp:** huyết áp bệnh nhân thường thấp, mạch yếu, rất thường gặp hạ huyết áp tư thế. Trong cơn suy thượng thận cấp, xảy ra **huyết áp kẹt** và choáng.

- Những triệu chứng khác:

Đường huyết thấp hoặc hạ đường huyết, thường xảy ra ở trẻ em, hoặc khi bệnh nhân bị nôn ói, nhin đói, hoặc có thêm bệnh khác đi kèm. Bệnh nhân cũng dễ bị vọp bẻ.

Cận lâm sàng: hạ Na, hạ Glu
tăng K, tăng ure, cre

Trong suy thượng thận tiên phát, thường có **hạ natri máu, tăng kali máu**, đôi khi có hạ đường huyết, tăng urê và creatinine máu. Tăng kali và hạ natri máu là biểu hiện của thiếu mineralocorticoid. Urê (BUN) và creatinine máu tăng do thiếu nước và giảm thể tích tuần hoàn.

Thường gặp **toan máu nhẹ**, đôi khi có tăng calci máu nhẹ đến vừa.

Phân tích tế bào máu thường có thiếu máu đẳng sắc, đẳng bào. Bạch cầu đa nhân trung tính giảm, lympho bào và bạch cầu đa nhân ái toan tăng.

Bệnh nhân bị lao thượng thận có thể thấy hình ảnh vôi hóa thượng thận trên X-quang bụng trong khoảng 50% trường hợp.

CT scan bụng cho tỉ lệ phát hiện vôi hóa thượng thận cao hơn. Ngoài ra, CT còn phát hiện phì đại hai tuyến thượng thận và các bất thường khác.

Điện tim có thể thấy điện thế thấp, bất thường đoạn ST do rối loạn điện giải, sóng T cao nhọn do tăng kali máu.

B. SUY THƯỢNG THẬN MẠN THỨ PHÁT

1. Nguyên nhân

Suy thượng thận thứ phát xảy ra do **thiếu ACTH từ tuyến yên**. Nguyên nhân thường gặp nhất là do **sử dụng glucocorticoid kéo dài**. Sự giảm tiết ACTH từ tuyến yên cũng thường do u bướu tại vùng hạ khâu não tuyến yên.

Ngoài ra còn có một số nguyên nhân hiếm hơn như túi phình động mạch cảnh, hoại tử tuyến yên sau sinh (hội chứng Sheehan), bệnh sarcoidosis, nhiễm sắc tố sắt, chấn thương sọ não, phẫu thuật vùng sọ, chiếu xạ tuyến yên, lao, giang mai, nhiễm nấm, viêm tuyến yên thâm nhiễm lympho bào, hoặc suy tuyến yên vô căn.

2. Sinh lý bệnh

Thiếu ACTH sẽ làm giảm tiết cortisol và androgen của tuyến thượng thận. Sự tiết aldosterone bình thường trong đa số trường hợp. Trong giai đoạn đầu, nồng độ cơ bản của ACTH máu giảm và sự tiết ACTH và cortisol khi có stress thấp hơn so với người bình thường. Khi sự tiết ACTH tiếp tục giảm, vùng bó và vùng lưới của vỏ thượng thận sẽ bị teo, nồng độ cortisol máu sẽ giảm. Ở giai đoạn này, chức năng trục tuyến yên - thượng thận bị suy yếu rõ. Khi có stress, sự tiết ACTH giảm, và khi kích thích bằng ACTH ngoại sinh (cosyntropin), sự đáp ứng của tuyến thượng thận cũng giảm.

3. Triệu chứng

Các triệu chứng diễn tiến từ từ, kéo dài nhiều tháng đến nhiều năm, đôi khi có bệnh cảnh cấp tính khi bệnh nhân có stress. Bệnh cảnh lâm sàng tương tự trường hợp suy thượng thận tiên phát, ngoại trừ các điểm sau đây :

- **Không xạm da**: Vì không có sự tăng tiết ACTH và các peptid liên hệ nên không có triệu chứng xạm da, bệnh nhân suy tuyến yên thường có màu da nhợt nhạt.
- **Không thiếu aldosterone**: Vì sự tiết aldosterone còn duy trì nên bệnh nhân không có các triệu chứng giảm natri máu hoặc tăng kali máu. Nếu có giảm

natri máu thì nguyên nhân thường là do giảm độ lọc cầu thận hoặc có suy giáp kết hợp.

Các triệu chứng khác của suy tuyến yên có thể cùng hiện diện.

Hạ đường huyết thường gặp hơn vì thiếu đồng thời ACTH và hormon tăng trưởng.

IV. CHẨN ĐOÁN

1. Suy thượng thận tiên phát

Để xác định chẩn đoán, cần xác định tuyến thượng thận giảm khả năng đáp ứng bằng nghiệm pháp kích thích bằng ACTH tổng hợp (cosyntropin). Nghiệm pháp này thực hiện qua các bước:

- 8g00 sáng, lấy máu để đo nồng độ cortisol huyết tương
- Tiếp theo, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 250 µg cosyntropin (#ACTH)
- Sau 30 và 60 phút, lấy máu lại để đo nồng độ cortisol huyết tương

Ở người bình thường, nồng độ cortisol huyết tương sau khi tiêm cosyntropin tăng cao hơn 18 µg/dL. Bệnh nhân Addison có nồng độ cortisol huyết tương lúc 8g00 thấp (kèm ACTH tăng cao) và **nồng độ cortisol máu không tăng** sau khi tiêm cosyntropin.

2. Suy thượng thận thứ phát

Bước đầu tiên là loại trừ suy trục tuyến yên - thượng thận do dùng glucocorticoid bằng cách hỏi kỹ bệnh sử và khám lâm sàng tìm biểu hiện của **hội chứng Cushing**. Các tổn thương vùng hạ đồi – tuyến yên thường dẫn đến thiếu nhiều hormon tuyến yên và suy nhiều tuyến nội tiết ngoại biên. Thiếu LH, FSH và TSH dẫn đến suy sinh dục và suy giáp, có thể phát hiện qua các triệu chứng cơ năng và khám lâm sàng. U tuyến yên tiết GH hoặc prolactin có thể gây triệu chứng bệnh to đầu chi và vô kinh – tiết sữa.

Nghiệm pháp kích thích bằng ACTH tổng hợp (tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 250 µg Cosyntropin) thường cho kết quả đáp ứng cortisol máu tăng như người bình thường, không giúp nhận ra suy tuyến yên – thượng thận. Tiêu chuẩn vàng chẩn đoán trong trường hợp này là nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin.

Nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin:

Nguyên lý: Tạo ra cơn hạ đường huyết, gây kích thích lên tuyến yên. Tuyến yên phản ứng bằng tăng tiết ACTH. Đo nồng độ của hormon tuyến yên (ACTH) và cortisol máu để đánh giá. Một sự đáp ứng kém hơn mức giới hạn giúp chẩn đoán suy tuyến yên. Trong trường hợp này là suy thượng thận thứ phát do suy tuyến yên. Nghiệm pháp này còn dùng để đánh giá thiếu hormon tăng trưởng GH.

Thận trọng: nghiệm pháp có thể gây nguy hiểm cho bệnh nhân. Chống chỉ định ở bệnh nhân động kinh, có tiền căn bệnh lý tim mạch hoặc bệnh mạch máu não. Khi thực hiện nên có bác sĩ theo dõi, giám sát.

Thực hiện: tiêm tĩnh mạch insulin thường, liều 0,1 – 0,15 đơn vị/kg cân nặng. Theo dõi đường huyết mỗi 15 phút, đến khi đạt mức < 35 mg/dL. Lấy máu để đo cortisol (và ACTH) vào thời điểm xảy ra hạ đường huyết và 30 phút, 45 phút sau đó. Nếu đường huyết không đạt mức < 35 mg/dL, có thể lặp lại liều insulin tĩnh mạch trên sau 30 – 45 phút.

Đáp ứng bình thường là cortisol máu tăng > 18 µg/dL và đỉnh ACTH máu tăng vượt mức 150 pg/mL.

Bảng 2. Các triệu chứng của suy thượng thận mạn
Suy thượng thận tiên phát và thứ phát Mệt, yếu, trầm cảm Chán ăn, sụt cân Chóng mặt, hạ huyết áp tư thế Buồn nôn, nôn ói, đau bụng, tiêu chảy Hạ natri máu Hạ đường huyết Thiếu máu đẳng bào, tăng lympho, tăng bạch cầu ái toan
Suy thượng thận tiên phát Xạm da, niêm Thèm ăn muối Tăng kali máu
Suy thượng thận thứ phát Da nhợt nhạt Vô kinh, giảm lipido, bất lực Lông mu, lông nách thưa Tinh hoàn nhỏ Chậm phát triển, chậm dậy thì

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Thê Trạch, Nguyễn Thy Khuê, *Nội Tiết Học Đại Cương*, Nhà xuất bản Y Học TP. Hồ Chí Minh, 2007.
2. Lynnette K Nieman. *Insulin-induced hypoglycemia test*. UptoDate, 2013.
3. Tobias Else, Gary D Hammer. *Disorders of the Adrenal Cortex*. In *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*, 7th. McGraw-Hill Education, 2014.
4. Valentina L. Brashers, Robert E. Jones, and Sue E. Huether. *Alterations of Hormonal Regulation*. In *Pathophysiology The Biologic Basis For Disease In Adults And Children*, 7th. Mosby, 2014.