

# HỘI CHỨNG CUSHING

*Ban hành kèm theo Quyết định số 236/QĐ- BV ngày 28/3/2014*

## 1. Đại cương:

- Hội chứng Cushing đặc trưng bởi tình trạng tăng kéo dài nồng độ glucocorticoid trong máu.
- Nguyên nhân thường gặp nhất của HC Cushing là do sử dụng corticoid ngoại sinh do điều trị hay lạm dụng corticoid.
- Nguyên nhân nội sinh thường gặp nhất là bệnh Cushing.
- Bài này trình bày chủ yếu về Cushing do tăng tiết cortisol nội sinh.

## 2. Nguyên nhân:

### **2.1 Hội chứng Cushing phụ thuộc ACTH:**

- Bệnh Cushing (tăng tiết ACTH của tuyến yên): chiếm 70 - 80% nguyên nhân nội sinh
- Hội chứng tiết ACTH lạc chỗ
- Hội chứng tiết CRH lạc chỗ

### **2.2 Hội chứng Cushing không phụ thuộc ACTH:**

- Adenome tuyến thượng thận
- Ung thư biểu mô tuyến thượng thận
- Tăng sản thượng thận dạng nốt nhỏ (Micronodular hyperplasia)
- Tăng sản thượng thận dạng nốt lớn (Macronodular hyperplasia)

### **2.3 Giả Cushing (Pseudo -Cushing's syndrome):**

- Nghiện rượu
- Rối loạn trầm cảm nặng

## 3. Lâm sàng:

- Béo trung tâm: mặt tròn, bướu mỡ sau gáy, bướu mỡ thượng đòn.
- Da: mỏng, dễ bầm tím; các vết nứt da màu tím rộng > 1cm; xạm da khi có tình trạng tăng tiết ACTH.
- Cơ xương: teo cơ gốc chi, loãng xương.
- Thay đổi tâm thần kinh.
- Rối loạn kinh nguyệt, rụng lông, trứng cá
- Rối loạn dung nạp glucose hay đái tháo đường.
- Tăng huyết áp, có thể có hạ kali máu.

#### 4. Chẩn đoán:

Trước khi đánh giá hội chứng Cushing nội sinh, cần hỏi kỹ bệnh sử để loại trừ hội chứng Cushing do dùng thuốc glucocorticosteroid ngoại sinh.

Xét nghiệm chẩn đoán có 3 bước:

- (1) Xét nghiệm chẩn đoán hội chứng Cushing.
- (2) Xét nghiệm chẩn đoán phân biệt phân biệt HC Cushing tùy thuộc ACTH và HC Cushing không tùy thuộc ACTH.
- (3) Phân biệt bệnh Cushing do u tuyến yên với U tiết ACTH lạc chỗ.

##### **4.1 Bước 1: Xét nghiệm chẩn đoán hội chứng Cushing**

Xét nghiệm ban đầu làm 1 trong các test sau đây

- *Test ức chế dexamethasone 1mg qua đêm*: uống 1mg lúc 23 giờ, đo cortisol máu lúc 8 giờ sáng ngày hôm sau: bình thường < 1,8 mcg/dL (50 nmol/L)
- *Định lượng cortisol tự do nước tiểu 24 giờ (24-h UFC)*: Nên làm ít nhất 2 lần. Nếu cao hơn 2 - 3 lần giới hạn bình thường cao: gợi ý HC Cushing.

Chú ý: cortisol tự do trong nước tiểu 24 giờ cũng có thể tăng trong các trường hợp hội chứng Cushing giả như trầm cảm, nghiện rượu mạn, các rối loạn về hành vi ăn uống (thí dụ bệnh chán ăn), mập phì có tăng nhẹ cortisol tự do trong nước tiểu.

- *Định lượng nồng độ Cortisol nước bọt vào lúc đêm khuya (23 giờ)*: nếu < 1.3 ng/mL: loại trừ chẩn đoán. Hiện nay ở TP Hồ Chí Minh chưa đo được.

- *Test dexamethasone liều thấp 2 ngày*:

Ngày thứ 1 và thứ 2 uống Dexamethasone 0.5mg mỗi 6 giờ (vào các giờ 8h, 14h, 20h, 2h; 8h, 14h, 20h, 2h).

Xét nghiệm máu: đo ACTH, cortisol máu ngay trước khi uống Dexamethasone liều đầu lúc 8 giờ (ngày 1) và đo cortisol máu lúc 8 giờ ngày thứ 3 (6 giờ sau uống Dexamethasone liều cuối cùng)

Loại trừ HC Cushing khi cortisol máu sau uống Dexamethasone (lúc 8 giờ ngày thứ 3) < 1,8 mcg/dL (50 nmol/L).

#### **Chẩn đoán xác định HC Cushing khi có 2 test bất thường**

##### **4.2 Bước 2: Xét nghiệm chẩn đoán phân biệt phân biệt HC Cushing tùy thuộc ACTH và HC Cushing không tùy thuộc ACTH**

**Đo nồng độ ACTH huyết tương**

+ Nếu ACTH < 5 pg/mL: u thượng thận, tăng sản vỏ thượng thận, HC Cushing do thuốc

+ ACTH > 10 pg/mL: U tuyến yên tiết ACTH hay tiết ACTH lạc chỗ.

#### 4.3. Bước 3: Phân biệt bệnh Cushing do u tuyến yên với U tiết ACTH lạc chỗ.

##### a. Test ức chế Dexamethasone liều cao 2 ngày:

+ Chú ý chỉ làm nghiệm pháp này sau khi đã có chẩn đoán hội chứng Cushing tùy thuộc ACTH.

+ Thực hiện giống test dexamethasone liều thấp, chỉ khác là uống dexamethasone 2mg mỗi 6 giờ;

+ Đánh giá:

Nếu cortisol huyết tương sau test giảm hơn 50% so với cortisol trước khi uống Dexamethasone, khả năng là bệnh Cushing. Sau đó cần chụp MRI tuyến yên xác định u tuyến yên.

Nếu cortisol không ức chế trong HC Cushing tiết ACTH lạc chỗ và u thượng thận.

##### b. Test Dexamethasone 8 mg qua đêm: Một số trung tâm thực hiện test này vì nhanh hơn test ức chế Dexamethasone liều cao 2 ngày.

Cách thức hiện: bệnh nhân uống 8mg dexamethasone lúc 23g: nếu đo cortisol huyết tương 8 giờ sáng hôm sau giảm hơn 50%: nghĩ HC Cushing tùy thuộc tuyến yên. Sau đó cần chụp MRI tuyến yên xác định u tuyến yên.

##### c. Đo nồng độ ACTH máu tĩnh mạch xoang đá dưới

Đây là phương pháp xâm lấn nên cần làm ở trung tâm chuyên sâu, do các bác sĩ X quang can thiệp được đào tạo chuyên nghiệp.

+ Thực hiện khi các xét nghiệm trên không phân biệt được bệnh Cushing và HC tiết ACTH lạc chỗ. Ví dụ: test dexamethasone liều cao ức chế được cortisol >50%, nhưng MRI tuyến yên không thấy u; hoặc test dexamethasone liều cao không ức chế được, nhưng MRI tuyến yên có u.

+ Đánh giá:

	Trước khi dùng CRH	Sau tiêm CRH	Nguyên nhân
Tỉ số ACTH xoang đá/ngoại vi	$\geq 2$	$\geq 3$	chẩn đoán là bệnh Cushing
Tỉ số ACTH xoang đá/ngoại vi	$< 2$	$< 3$	U tiết ACTH lạc chỗ

**4.4 Chẩn đoán hình ảnh:** thực hiện sau khi đã khảo sát đầy đủ bằng xét nghiệm hormon:

- + CT scan thượng thận nếu là HC Cushing không tùy thuộc ACTH
- + MRI tuyến yên nếu là HC Cushing tùy thuộc ACTH.
- + Nếu nghi ngờ HC tiết ACTH lạc chỗ có thể cần tìm nguyên nhân u ở cổ, ngực, bụng, chậu bằng CT scan hoặc MRI hoặc xạ hình tùy theo từng tình huống cụ thể.

## 5. Điều trị:

### 5.1 Hội chứng Cushing do dùng thuốc glucocorticosteroid:

Bệnh nhân này trong tình trạng suy thượng thận thứ phát, do đó cần giảm dần liều uống glucocorticoid và đánh giá chức năng thượng thận trước khi ngưng thuốc hoàn toàn.

### 5.2 Bệnh Cushing do u tuyến yên:

- Phẫu thuật qua xương bướm là chọn điều trị được lựa chọn hàng đầu cho bệnh Cushing khi u tuyến yên nhỏ ranh giới rõ. Tỷ lệ thành công đến 80%, tử vong hiếm, tai biến khoảng 2%. Phẫu thuật viên lành nghề thường không tổn thương đến các phần khác của tuyến yên.

+ Chú ý: trong và sau mổ u tuyến yên cần bù corticoid cho bệnh nhân cho tới khi trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận phục hồi.

+ Đánh giá hiệu quả của phẫu thuật cắt u tuyến yên tiết ACTH: bằng cách đo ACTH và cortisol máu buổi sáng trong giai đoạn sau mổ. Nếu cắt bỏ hết u thì ACTH và cortisol phải thấp ở mức suy thượng thận.

- Xạ trị bổ sung có thể cần thiết nếu phẫu thuật không lấy hết u. Trong thời gian đợi xạ trị có tác dụng có thể điều trị nội khoa dùng thuốc.

- Nếu bệnh nhân không đáp ứng điều trị thường qui, có thể cần xem xét cắt thượng thận 2 bên. Biểu chứng của cắt 2 bên thượng thận là HC Nelson: tuyến yên to ra, xạm da, tăng ACTH. Phòng ngừa hội chứng này bằng cách xạ tuyến yên trước khi cắt 2 thượng thận.

### 5.3 HC Cushing do u tiết ACTH lạc chỗ:

- Điều trị tận gốc là cắt bỏ u.

- Trường hợp đã di căn xa, dùng thêm thuốc ức chế tổng hợp cortisol.

- Cắt tuyến thượng thận 2 bên nếu cường cortiol không kiểm soát được bằng các biện pháp trên.

- Các khối u có hiện diện thụ thể somatostatin có thể đáp ứng với thuốc đồng vận somatostatin.

#### **5.4 Bướu tuyến thượng thận:**

- Chủ yếu là phẫu thuật cắt bỏ thượng thận 1 bên.
- Cần bù cortisol trong và sau mổ đến khi trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận phục hồi.
- Trường hợp Carcinoma tuyến thượng thận, nếu còn tàn dư, dùng Mitotan ức chế tổng hợp cortisol sau mổ. Tiên lượng xấu.
- Cắt thượng thận 2 bên được khuyến cáo cho bệnh nhân có tăng sản thượng thận dạng nốt nhỏ hay nốt lớn cả 2 bên. Sau khi cắt 2 bên thượng thận bệnh nhân phải dùng glucocorticosteroid và mineralocorticoid suốt đời.

#### **5.5 Điều trị nội khoa**

##### **a. Thuốc ức chế sản xuất cortisol**

- Ketoconazol: thường được chọn đầu tiên. Liều hiệu quả là 200-800 mg chia 2 -3 lần uống mỗi ngày. Tác dụng phụ chính: gây độc cho gan (tăng men gan), vú to nam giới, bất lực, rối loạn tiêu hóa.
- Metyrapon liều từ 250 mg tới 1000mg/6 giờ/lần. Dùng liều thấp hơn nếu dùng cùng với ketoconazol hoặc cùng với aminoglutethimid. Tác dụng phụ có thể làm rối loạn tiêu hóa.
- Mitotan 2-6g/ngày, chia 3-4 lần/ngày. Tăng từ từ. Tác dụng phụ có thể gây buồn ói, ói mửa, tiêu chảy, buồn ngủ, mẩn đỏ da, suy thượng thận, vú to nam giới.
- Aminoglutethimid: liều 250mg x 2-3 lần/ngày. Thường phải phối hợp với thuốc khác.

##### **b. Thuốc khác**

Mifepriston (RU 486): thuốc kháng progestin có tác dụng đối kháng thụ thể cortisol

Octreotide: có thể tác dụng cho HC tiết ACTH lạc chỗ.

Cabergoline, Bromocriptin: có tác dụng ít trong bệnh Cushing.

#### **6. Tiên lượng**

Không điều trị, dự hậu của bệnh nhân bị hội chứng Cushing xấu. Bệnh nhân có thể tử vong nếu nguyên nhân gây hội chứng Cushing là ác tính. Ngoài ra bệnh nhân cũng có thể tử vong do các biến chứng của tình trạng cường cortisol như tăng huyết áp, biến chứng tim mạch, đột quỵ, nhiễm trùng, thuyên tắc mạch huyết khối.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO:**

1. Ty B. Carroll, David C, MS James (2011). Cushing Syndrom. Grennspar's Basic & Clinical Endocrinology; 9<sup>th</sup> Edition; chapter 9; 312- 323.
2. Nguyễn Thy Khuê & Mai Thế Trạch. (2007). Hội chứng Cushing. Nội Tiết Học Đại Cương. tr 257- 268
3. Nieman L K , Beverly M K., James W F.( 2008) The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practic Guideline. J Clin Endocrinol Metab; 93(5); 1526-1540.
4. Nieman L K (2013) Establishing the diagnosis of Cushing's syndrome. UPTODATE 2013