

Khảo sát một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng hội chứng Cushing ở bệnh nhân dùng glucocorticoids

Clinical and laboratory manifestations of iatrogenic Cushing Syndrome

Nguyễn Thị Thùy Linh, Trần Hồng Nghị, Vũ Thị Loan,
Vũ Thị Mai Phương, Nguyễn Thị Hương, Bùi Hoàng Anh,
Vũ Thị Thanh Hoa

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát một số đặc điểm và nồng độ cortisol huyết thanh 8 giờ và 20 giờ ở bệnh nhân có hội chứng Cushing sau sử dụng corticoid. **Đối tượng và phương pháp:** Tiến cứu, mô tả cắt ngang. 110 bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng Cushing do corticoid điều trị tại Khoa Nội thận khớp, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 01/2015 đến tháng 01/2017, được khám lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng theo mẫu bệnh án thống nhất, định lượng cortisol 8 giờ và 20 giờ bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang theo nguyên lý “cạnh tranh” trên máy Cobas 6000 của hãng Roche. **Kết quả:** Các đặc điểm lâm sàng hay gặp là mặt tròn (93,6%), mặt đỏ (80,0%), yếu mệt (80,0%), da mỏng (76,4%), xuất huyết dưới da (39,1%), trầm cảm, dễ xúc động (20,0%), rậm lông ở nữ (66,7%) và suy giảm tình dục (70,9%). Cận lâm sàng: Tăng đường máu (59,1%), tăng cholesterol (55,9%), tăng triglyceride (59,8%), tăng bạch cầu (47,3%) giảm cortisol máu 8 giờ (51,0%), giảm cortisol máu 20 giờ (46,7%), đảo ngược chu kỳ tiết cortisol ngày đêm (55,4%). **Kết luận:** Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng của hội chứng Cushing sau dùng corticoid khá điển hình, nồng độ cortisol giảm ở cả thời điểm 8 giờ và 20 giờ hoặc đảo ngược chu kỳ tiết cortisol.

Từ khóa: Hội chứng Cushing, cortisol, glucocorticoid.

Summary

Objective: Describe the clinical manifestations and investigators including the level of cortisol in serum of iatrogenic Cushing syndrome patients at 8 hour and 20 hour. **Subject and method:** Prospective, descriptive, cross-sectional study. We examined the clinical signs and symptoms and investigated the laboratories of 110 iatrogenic Cushing's syndrome patients admitted in Rheumatology Department of the 108 Military Central Hospital from January 2015 to January 2017. **Result:** Common symptoms were: “moon” face (93.6%), red face (80.0%), frail (80.0%), thin skin (76.4%), subcutaneous hemorrhage (39.1%), depression (20.0%), hirsutism in female (66.7%), low libido (70.9%). Laboratories: Leukocytosis (47.3%), hyperglycemia (59.1%), high cholesterol (55.9%), hypertriglyceremia (59.8%), low cortisol 8 hour (51.0%), low cortisol 20 hour (46.7%), reversed cortisol (55.4%). **Conclusion:** Clinical symptoms of iatrogenic Cushing syndrome are varied, the level of serum cortisol at 8 hour and 20 hour can be lower or reversed in the major part of the study group.

Ngày nhận bài: 25/12/2017, ngày chấp nhận đăng: 05/03/2018

Người phản hồi: Nguyễn Thị Thùy Linh, Email: natalia.rosa028@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Keywords: Cushing Syndrome, cortisol, glucocorticoid.

1. Đặt vấn đề

Hội chứng (HC) Cushing là tình trạng bệnh lý gây nên do sự gia tăng mạn tính nồng độ glucocorticoid trong máu do nhiều nguyên nhân khác nhau, trong đó nguyên nhân thường gặp nhất tại Việt Nam là do lạm dụng thuốc. HC Cushing do thuốc đã được Albright mô tả vào năm 1942. Bệnh nhân (BN) có HC Cushing nguy cơ tử vong cao gấp 5,5 lần so với người bình thường. Tại Khoa Nội Thận - Khớp (A15), ngày càng nhiều bệnh nhân đến khám bệnh với biểu hiện Cushing. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm:

Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân có HC Cushing sau dùng corticoid.

Khảo sát nồng độ cortisol huyết thanh ở BN lúc 8 giờ và 20 giờ trong ngày.

2. Đối tượng và phương pháp

Đối tượng: 110 BN được chẩn đoán có HC Cushing.

Tiêu chuẩn lựa chọn: BN có HC Cushing sau dùng cortisol hoặc các loại thuốc có khả năng liên quan đến corticoid như thuốc nam, thuốc bắc, thuốc hoàn, tán... liên tục từ 2 tháng trở lên.

Tiêu chuẩn loại trừ: BN có HC Cushing không do thuốc như u tuyến yên, u lớp vỏ tuyến thượng thận, ung thư biểu mô ở bụng.

Quy trình nghiên cứu: Các BN được khám và thu thập thông tin theo mẫu bệnh án thống nhất, khai thác tiền sử và hiện tại dùng thuốc, đo chiều cao, cân nặng, huyết áp, khám mắt, toàn thân, làm các xét nghiệm đặc hiệu để chẩn đoán các bệnh lý nền. Định lượng cortisol huyết thanh lúc 8 giờ và 20 giờ bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang theo nguyên lý “cạnh tranh” trên máy Cobas 6000 (hãng Roche). Cortisol máu được coi là bình thường khi nằm trong khoảng giá trị tham chiếu của máy, lúc 8 giờ là 171 - 536nmol/l, lúc 20 giờ là 64 - 327nmol/l và

đảo ngược khi giá trị cortisol lúc 20 giờ cao hơn so với lúc 8 giờ cùng ngày.

Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu: Chẩn đoán HC Cushing theo tiêu chuẩn Aron 1987 [10].

Toàn thân: Thay đổi hình thể, tăng cân, tăng huyết áp (THA).

Da và tổ chức liên quan: Mặt tròn đỏ, rạn da, rậm lông, trứng cá, thâm tím.

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 hóa: Đái tháo đường (ĐTĐ), rối loạn dung nạp glucose.

Sỏi thận.

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 dexamethason liều thấp: Không ức chế được.

Phân nhóm tuổi mỗi 10 tuổi; Phân nhóm BMI: Theo Hiệp hội Đái tháo đường Đông Nam Á - 2002.

Phương pháp: Tiến cứu, mô tả, cắt ngang.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01/2015 đến tháng 01/2017.

Địa điểm: Khoa Nội Thận - Khớp (A15) - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Xử lý số liệu: Số liệu thu thập được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0. Biến định tính mô tả bằng tần suất, tỷ lệ (kiểm định Chi-square). Biến định lượng biểu diễn $\bar{X} \pm SD$ (t-test, với dãy số chuẩn) hay trung vị, lớn - nhỏ nhất (test Mann-Whitney, dãy số phân bố không chuẩn). So sánh được xác định có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$.

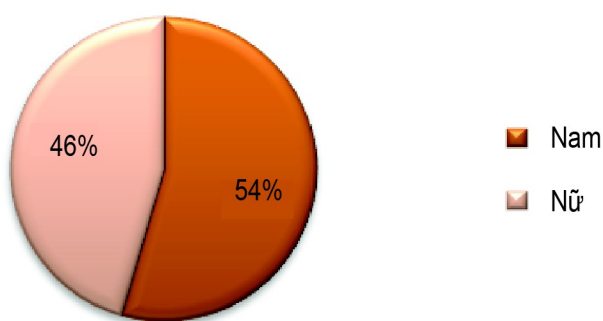
3. Kết quả

Bảng 1. Phân bố tuổi ở nhóm nghiên cứu (n = 110)

Nhóm tuổi (năm)	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
< 30	2	1,8
30 - 39	2	1,8
40 - 49	16	14,5
50 - 59	27	24,5
60 - 69	34	30,9
> 70	29	26,4
$\bar{x} \pm SD$	60,7 ± 12,3	

Nhận xét: BN tuổi ≥ 50 chiếm tỷ lệ cao hơn so với < 50.

Giới tính



Biểu đồ 1. Phân bố giới ở nhóm nghiên cứu (n = 110)

Nhận xét: BN nữ nhiều hơn so với BN nam.

Bảng 2. Đặc điểm về BMI của nhóm nghiên cứu (n = 110)

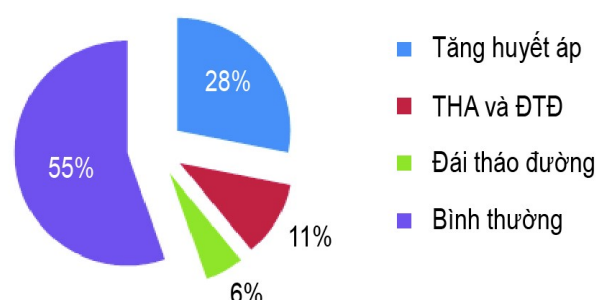
Phân loại BMI (kg/m ²)	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Thiếu cân (< 18,5)	17	15,5
Bình thường (18,6 - 22,9)	21	19,1
Thừa cân (23 - 24,9)	59	53,6
Béo phì (≥ 25)	13	11,8
$\bar{x} \pm SD$	22,0 ± 3,0	

Nhận xét: Tỷ lệ BN ở mức thừa cân và béo phì cao hơn so với nhóm cân nặng bình thường hoặc thiếu cân.

Bảng 3. Bệnh lý nền ở nhóm nghiên cứu (n = 110)

Bệnh kèm theo	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Viêm khớp dạng thấp	45	40,9
Gút	31	28,2
Thoái hóa khớp	13	11,8
Hội chứng thận hư	17	15,5
Bệnh lý khác	4	3,6

Nhận xét: Các bệnh lý nền hầu hết là những bệnh lý có chỉ định dùng corticoid, trừ bệnh thoái hóa khớp.



Biểu đồ 2. Tỷ lệ THA và ĐTĐ xuất hiện sau khi dùng corticoid

Bảng 4. Một số đặc điểm lâm sàng của HC Cushing ở nhóm nghiên cứu (n = 110)

Triệu chứng lâm sàng	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Mặt tròn	103	93,6
Mặt đỏ	88	80,0
Yếu mệt	88	80,0
Da mỏng, rạn da	84	76,4
Suy giảm tình dục	78	70,9
Tăng cân, béo trung tâm	61	55,5

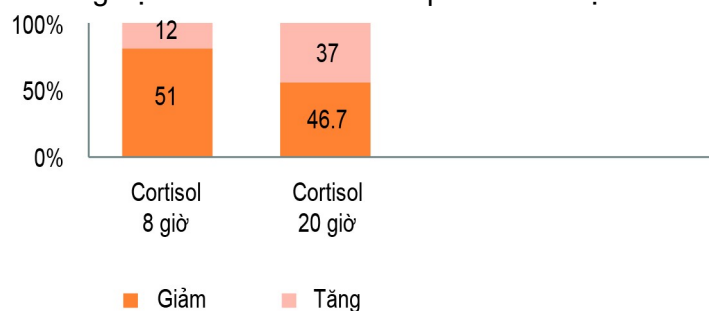
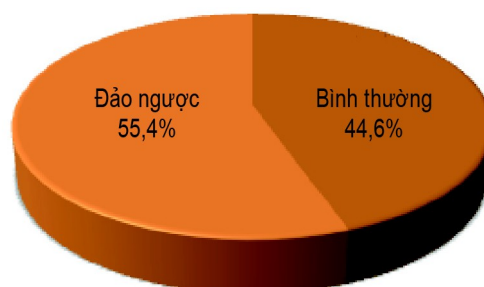
Xuất huyết dưới da	43	39,1
Trầm cảm, dễ xúc động	22	20,0
Rậm lông (nữ)	20	66,7

Nhận xét: Các triệu chứng về thay đổi hình thái là thường gặp hơn cả, những biến đổi về tâm sinh lý gặp với tỷ lệ thấp hơn.

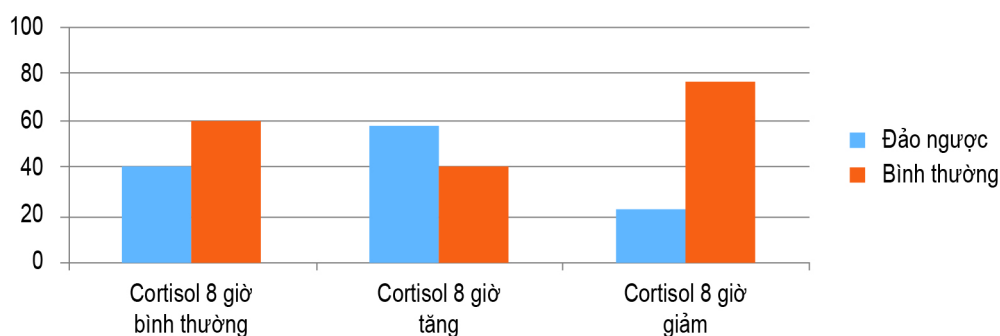
Bảng 5. Một số đặc điểm cận lâm sàng ở nhóm nghiên cứu (n = 110)

Các chỉ số	Bình thường		Tăng		Giảm	
	Số lượng (n)	Tỷ lệ %	Số lượng (n)	Tỷ lệ %	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Glucose	65	59,1	30	27,3	15	13,6
Cholesterol	57	55,9	45	44,1	0	0,0
Triglyceride	61	59,8	41	40,2	0	0,0
Bạch cầu	52	47,3	58	52,7	0	0,0

Nhận xét: Tỷ lệ BN có tăng bạch cầu là cao nhất tiếp đó là rối loạn mỡ máu và đường huyết.

**Biểu đồ 3.** Tình trạng bất thường cortisol huyết thanh**Biểu đồ 4.** Đảo ngược chu kỳ tiết cortisol ngày đêm

Nhận xét: Đa số BN có tăng hoặc giảm nồng độ cortisol huyết thanh, hay gặp là giảm cortisol. 55,4% BN đảo ngược chu kỳ tiết cortisol ngày đêm.

**Biểu đồ 5.** Đảo ngược chu kỳ tiết cortisol ở các nhóm

Nhận xét: Đảo ngược chu kì tiết cortisol ngày đêm gặp nhiều hơn ở nhóm có cortisol huyết tăng, và gặp cả ở nhóm có cortisol huyết mức bình thường.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm chung

Trong nghiên cứu của chúng tôi, BN có độ tuổi thấp nhất là 19 tuổi, cao nhất là 86 tuổi, độ tuổi trung bình là $60,7 \pm 12,3$ tuổi. Nhóm tuổi thường gặp là > 50 tuổi chiếm 81,8% là độ tuổi thường mắc các bệnh khớp do thấp. Kết quả của chúng tôi tương tự với Hà Lương Yên (2004), nhóm tuổi trên 50 là 63,3% [3]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ giữa nam và nữ là tương đương nhau: Nam chiếm 54,5% và nữ chiếm 45,5%. Tỷ lệ này tương tự của Lê Thị Tâm Thảo (nam: 49,3%, nữ: 50,7%) [2]. Khác với Hà Lương Yên tỷ lệ nữ 70,0% [3] là do BN trong nghiên cứu của tác giả chủ yếu là viêm khớp dạng thấp (VKDT) - bệnh hay gặp ở nữ. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện tại bệnh viện quân đội đồng thời mặt bệnh Gút (hay gặp ở nam) cũng gặp với tỷ lệ 28,2% do đó tỷ lệ BN nam thường gặp nhiều hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh lý kết hợp khiến bệnh nhân sử dụng corticoid là VKDT chiếm 40,9%, Gút 28,2%, thoái hóa khớp 11,8%, viêm cầu thận 15,5% và các bệnh lý khác chỉ chiếm 3,6%.

4.2. Đặc điểm lâm sàng

Năm 1949, Hench và cộng sự lần đầu tiên dùng corticoid trên lâm sàng. Hiện nay, corticoid được chỉ định điều trị ở nhiều bệnh như miễn dịch - dị ứng, bệnh khớp, thận... HC Cushing thường xuất hiện sau 2 tháng BN sử dụng liên tục corticoid. Trong nghiên cứu của chúng tôi, BMI trung bình $22,0 \pm 3,0 \text{ kg/m}^2$. Kết quả này tương tự Lê Thị Tâm Thảo $22,96 \pm 3,28 \text{ kg/m}^2$ [2] và thấp hơn Hà Lương Yên $25,1 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$ [3]. BMI ở mức thừa cân, béo phì chiếm tới 65,4%, tương tự với Hà Lương Yên 66,7% [3], Lê Thị Tâm Thảo 62,0% [2]. Tỷ lệ tăng cân trong nghiên cứu của chúng tôi 55,5%, thấp hơn Lê Thị Tâm Thảo 71,8% [2], Hà Lương Yên 90,0% [3], Đỗ Trung Quân 91,1% [4]. Theo Jefferey RC nghiên

cứu ở 6500 người dùng corticoid thấy tỷ lệ tăng cân 70,0% [5]. Tăng cân trong HC Cushing là do glucocorticoid thúc đẩy lắng đọng mô mỡ ở các cơ quan đặc trưng như ở mặt (mặt tròn), gáy (bòm mỡ), ở ngực - bụng (béo bụng, ngực); nhưng lại giảm lượng mỡ ngoại vi (teo tứ chi, mỏng da) [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ mặt tròn 93,6%, mặt đỏ 80,0%, mỏng da 76,4%. Kết quả này tương tự Hà Lương Yên [3], Đỗ Trung Quân [4], Ross [7].

Tăng huyết áp là biến chứng khá thường gặp của HC Cushing. Nguyên nhân chủ yếu là do sự kích thích quá nhiều của các thụ thể mineralocorticoid, trong đó aldosterol chiếm 90% [10]. Do vậy, HC Cushing do glucocorticoids ngoại sinh thì có ít hoạt tính của mineralocorticoid. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tăng huyết áp không cao, chiếm 39% tương đương với nghiên cứu của Hà Lương Yên (40%) nhưng thấp hơn nghiên cứu của Đỗ Trung Quân (58,5%) và Ross (74%). Điều này phù hợp với nhận định trên.

4.3. Đặc điểm cận lâm sàng

Về các chỉ số xét nghiệm cho thấy, tăng bạch cầu là triệu chứng thường gặp nhất chiếm 52,7%, kết quả này cao hơn của Lê Thị Tâm Thảo (46,5%), Hà Lương Yên (40,0%). Tăng cholesterol, triglycerid, glucose huyết là những rối loạn hay gặp với tỷ lệ lần lượt 44,1%, 40,2% và 27,3%. Tỷ lệ này thấp hơn Iwamoto (60% BN rối loạn đường và mỡ máu) [8].

Những BN có lạm dụng corticoid, nồng độ cortisol máu giai đoạn đầu thường tăng và gây ra triệu chứng lâm sàng của HC Cushing, sau một thời gian nồng độ cortisol ngoại sinh trong máu cao liên tục sẽ gây ra sự ức chế trục tuyến yên - dưới đồi và gây tình trạng suy thượng thận. Theo sinh lý bình thường, nồng độ cortisol máu cao nhất vào ban ngày khoảng 8 - 9 giờ, giảm một nửa vào buổi chiều và $< 80 \text{ nmol/l}$ vào ban đêm [5]. Chúng tôi khảo sát nồng độ cortisol huyết thanh của các bệnh nhân tại thời điểm 8 giờ và

20 giờ. Tỷ lệ BN có nồng độ cortisol nền 8 giờ bất thường là 63,0%, trong đó 12,0% tăng và 51,0% giảm so với giá trị tham chiếu. Tỷ lệ BN có nồng độ cortisol huyết 20 giờ bất thường chiếm 83,6%, trong đó 37,0% tăng và 46,7% giảm. Có 55,4% BN bị đảo ngược chu kỳ tiết cortisol huyết. Trong số BN có cortisol huyết 8 giờ bình thường thì 40,0% BN có đảo ngược chu kỳ tiết cortisol. Như vậy có thể thấy biểu hiện về rối loạn trục tuyến yên - dưới đồi sau dùng corticoid kéo dài khá đa dạng. Việc xét nghiệm cortisol nên vào một thời điểm lúc 8 giờ có thể bỏ sót tình trạng rối loạn về quy luật bài tiết cortisol của tuyến thượng thận.

5. Kết luận

Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng thường gặp nhất của HC Cushing ở BN sau dùng corticoid trong nghiên cứu này bao gồm: Mặt tròn, mặt đỏ, thừa cân, tăng cân, tăng bạch cầu, tăng mỡ máu và đường máu. Nồng độ cortisol huyết giảm ở cả thời điểm 8 giờ và 20 giờ trong ngày hoặc đảo ngược chu kỳ tiết cortisol.

Tài liệu tham khảo

1. Trần Quang Nam, Nguyễn Thy Khuê (2013) *Cortisol huyết tương nền buổi sáng trong đánh giá suy thượng thận chức năng ở bệnh nhân dùng corticoid dài hạn*. Chuyên đề Tuyến thượng thận, Hội Nội tiết - Đái tháo đường Việt Nam.
2. Lê Thị Tâm Thảo (2013) *Đánh giá đặc điểm lâm sàng và nồng độ corticoid huyết tương ở bệnh nhân có hội chứng Cushing do dùng Glucocorticoids*. Luận văn Thạc sĩ y học, Học viện Quân y.
3. Hà Lương Yên (2004) *Nhận xét đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của hội chứng Cushing do dùng Glucocorticoids*. Luận văn Thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. Đỗ Trung Quân (1995) *Góp phần chẩn đoán và điều trị hội chứng Cushing*. Luận văn Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. Fauci AS, Kasper DL, Dan L Longo DL et al (2008) *Disorders of the adrenal cortex*. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition, Chapter 336.
6. Curtis JR, Westfall AO, Allison J et al (2006) *Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoids use*. Arthritis Rheumatism 55(3): 420-426.
7. Ross EJ, Lynch DC (1982) *Cushing's syndrome-killing disease: Discriminatory value of sign and symptoms aiding early diagnosis*. Lancet 2: 646-649.
8. Iwamoto T, Kagawa Y, Naito Y et al (2004) *Steroid - induced diabetes mellitus and related risk factors in patients with neurologic disease*. The Journal of Human Pharmacology and Drug therapy 24(4): 508-514.
9. Ferrari P (2003) *Cortisol and the renal handling of electrolytes: Role in Glucocorticoids - induced hypertension and bone disease*. Clinical Endocrinology and Metabolism 17(4): 575-589.
10. Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB (1987) *Cushing's disease*. Endocrinol Metab Clin North Am 16: 705-730.