

BỆNH CUSHING VÀ HỘI CHỨNG CUSHING

Joumana Chaiban, MD, MBA, FACE • Safiya Elahi, DO • Husna Khan, DO

TỔNG QUAN

MÔ TẢ

- Hội chứng Cushing được định nghĩa là tình trạng phơi nhiễm quá mức với glucocorticoid, do nguồn ngoại sinh (thuốc steroid) hoặc ít gặp hơn là do nguồn nội sinh (tuyến yên, tuyến thượng thận, phổi, v.v.).
- Bệnh Cushing là tình trạng dư thừa glucocorticoid do tăng tiết hormone adrenocorticotropic (ACTH) quá mức từ một khối u tuyến yên.
- (Các) hệ cơ quan bị ảnh hưởng: nội tiết/chuyển hóa, cơ xương khớp, da/tuyến ngoại tiết, tim mạch; tâm thần kinh.

Lưu ý ở trẻ em

- Hiếm gặp ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.
- Bệnh Cushing chiếm khoảng 75% các trường hợp hội chứng Cushing ở trẻ em >7 tuổi.
 - Hiếm khi, bệnh Cushing (u tuyến yên tiết ACTH) có thể là biểu hiện đầu tiên của bệnh đa u tuyến nội tiết (MEN) type 1 ở trẻ em.
- Ở trẻ em <7 tuổi, các nguyên nhân tại tuyến thượng thận gây hội chứng Cushing (u tuyến, ung thư biểu mô, hoặc tăng sản hai bên) thường gặp hơn.
- Triệu chứng khởi phát thường gặp nhất là chậm phát triển chiều cao và không tăng cân.

Lưu ý ở phụ nữ mang thai

- Thai kỳ có thể làm bệnh nặng thêm.
- Nồng độ cortisol tăng trong thai kỳ bình thường.

DỊCH TỄ HỌC

Tỷ lệ mới mắc

Các nguyên nhân nội sinh của hội chứng Cushing tại Hoa Kỳ hiếm gặp — khoảng 8 ca trên một triệu dân.

Tỷ lệ hiện mắc

Tỷ lệ hiện mắc được báo cáo là 2–5% ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường khó kiểm soát kèm béo phì và tăng huyết áp (THA).

NGUYÊN NHÂN VÀ SINH LÝ BỆNH

- Ngoại sinh
 - Sử dụng glucocorticoid kéo dài (thường gặp nhất trong các bệnh mạn tính như hen suyễn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, v.v.)
- Tăng tiết glucocorticoid nội sinh
 - Tăng cortisol máu nội sinh phụ thuộc ACTH: 80–85%
 - U tuyến yên tiết ACTH (bệnh Cushing): ~75%
 - Tiết ACTH lạc chỗ (ví dụ: ung thư biểu mô tế bào nhỏ ở phổi, u thần kinh nội tiết ở phổi, hoặc hiếm hơn ở tuyến giáp, tuyến ức và tụy)
 - Tăng cortisol máu nội sinh không phụ thuộc ACTH: ~15–20%
 - U tuyến thượng thận
 - Ung thư biểu mô tuyến thượng thận
- Trẻ em/vị thành niên
 - Tăng sản thượng thận thứ phát sau hội chứng McCune-Albright: tuổi trung bình 1,2 năm
 - U vỏ thượng thận: tuổi trung bình 4,5 năm
 - Hội chứng ACTH lạc chỗ: tuổi trung bình 10,1 năm
 - Bệnh thượng thận dạng nốt sắc tố nguyên phát: tuổi trung bình 13,0 năm

- Bệnh Cushing: tuổi trung bình 14,1 năm
- Thai kỳ
 - Hội chứng Cushing phụ thuộc tuyến yên
 - Nguyên nhân tại tuyến thượng thận
 - Tăng sản thượng thận không phụ thuộc ACTH

Di truyền học

- MEN
- Phức hợp Carney (một hội chứng đa u tân sinh di truyền)
- Hội chứng McCune-Albright (đột biến gen GNAS1)
- U tuyến yên đơn độc có tính gia đình (đột biến gen protein tương tác thụ thể aryl hydrocarbon)
- Các đột biến soma hoạt hóa của gen USP8 (ubiquitin-specific protease 8) được tìm thấy trong phần lớn các trường hợp bệnh Cushing. Sự hiện diện của đột biến USP8 trong u tuyến yên có liên quan đến tỷ lệ tái phát khối u cao hơn sau phẫu thuật qua xương bướm.

YẾU TỐ NGUY CƠ

Sử dụng corticosteroid kéo dài.

DỰ PHÒNG CHUNG

Tránh phơi nhiễm corticosteroid khi có thể.

CÁC TÌNH TRẠNG THƯỜNG ĐI KÈM

Rối loạn tâm thần, đái tháo đường, THA, hạ kali máu, nhiễm trùng, rối loạn lipid máu, loãng xương, và thể lực kém.

CHẨN ĐOÁN

BỆNH SỬ

- Tăng cân: 95%
- Giảm ham muốn tình dục: 90%
- Rối loạn kinh nguyệt: 80%
- Trầm cảm/cảm xúc thất thường: 50–80%
- Dễ bầm tím: 95%
- Đái tháo đường hoặc rối loạn dung nạp glucose: 90%
- Các đặc điểm kinh điển có thể không rõ trong hội chứng ACTH lạc chỗ, đặc biệt trong hội chứng cận u. Hạ kali máu thường gặp, kèm theo các tác động dị hóa của cortisol.

KHÁM LÂM SÀNG

- Béo phì (thường ở trung tâm): 95%
- Đỏ mặt (mặt ửng đỏ): 90%
- Mặt tròn như mặt trăng (do tích mỡ mặt): 90%
- Da mỏng: 85%
- Tăng huyết áp: 75%
- Rậm lông: 75%
- Yếu cơ gốc chi: 90%
- Vết rạn da màu tím
- Tăng mô mỡ ở vùng cổ và thân, các đệm mỡ trên xương đòn, bướu mỡ sau gáy (buffalo hump)
- Mụn trứng cá
- Chậm phát triển xương ở trẻ em (các đầu sụn tiếp hợp vẫn còn mở): 70–80%

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- Béo phì
- Đái tháo đường týp 2 (T2DM)
- Tăng huyết áp
- Hội chứng chuyển hóa X
- Hội chứng buồng trứng đa nang
- Giả Cushing (ví dụ: nghiện rượu, stress thể chất, trầm cảm nặng)

XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN & GIẢI THÍCH KẾT QUẢ

Xét nghiệm ban đầu (xét nghiệm máu, chẩn đoán hình ảnh)

- Hướng dẫn của Hiệp hội Nội tiết (1)[C] khuyến cáo xét nghiệm tầm soát hội chứng Cushing trong các trường hợp sau:
 - U thượng thận phát hiện tình cờ
 - Nhiều đặc điểm tiến triển gợi ý hội chứng Cushing
 - Đặc điểm bất thường so với tuổi như loãng xương sớm và tăng huyết áp
 - Chậm phát triển và tăng cân bất thường ở trẻ em
- Xét nghiệm máu
 - Xét nghiệm tầm soát
 - Điều quan trọng là phân biệt Cushing với giả Cushing (ví dụ: béo phì, nghiện rượu, trầm cảm).
 - Các xét nghiệm được sử dụng phổ biến nhất là cortisol nước bọt vào cuối đêm, cortisol tự do trong nước tiểu 24 giờ (UFC), hoặc nghiệm pháp ức chế dexamethasone liều thấp.
 - Nồng độ cortisol có thể thay đổi theo từng ngày, và một lần xét nghiệm cortisol nước tiểu tự do hoặc cortisol nước bọt cuối đêm đơn lẻ có thể không phản ánh đầy đủ mức độ phơi nhiễm cortisol.
 - Hướng dẫn của Hiệp hội Nội tiết khuyến cáo chẩn đoán sinh hóa dựa trên ba phương pháp khác nhau:
 - Đánh giá lượng cortisol bài tiết hằng ngày: đo nồng độ UFC trong 24 giờ:
- Lấy ít nhất hai lần đo để loại trừ tình trạng tăng cortisol máu ngắt quãng.
- Đo đồng thời creatinine niệu 24 giờ để xác minh việc lấy mẫu đầy đủ, vì kết quả có thể thấp giả nếu có suy thận (GFR <60 mL/phút).
- Độ nhạy và độ đặc hiệu chung: lần lượt 90–97% và 85–99%.
- Tránh uống quá nhiều nước vì có nguy cơ cho kết quả dương tính giả.
 - Ghi nhận sự mất nhịp sinh học ngày đêm: cortisol nước bọt cuối đêm:
- Lấy ít nhất hai lần đo.
- Bài tiết cortisol cao nhất vào buổi sáng và thấp nhất trong khoảng 23 giờ đến nửa đêm.
- Cam thảo, thuốc lá nhai, và các gel uống chứa steroid có thể gây kết quả dương tính giả. Người làm việc ca đêm, hoặc người có bệnh lý miệng khiến lượng nước bọt không đủ, có thể cho kết quả âm tính giả.
- Mức đáy của cortisol huyết thanh vẫn được duy trì trong giả Cushing nhưng không được duy trì trong hội chứng Cushing. Độ nhạy và độ đặc hiệu >90–95%.
 - Ghi nhận sự mất ức chế ngược của cortisol lên trục hạ đồi–tuyến yên–thượng thận (HPA): nghiệm pháp ức chế dexamethasone liều thấp:
- Dùng dexamethasone 1 mg trong khoảng 23 giờ đến nửa đêm, và đo cortisol huyết tương lúc đói vào 8–9 giờ sáng hôm sau.
- Nồng độ cortisol huyết thanh <1,8 µg/dL loại trừ hội chứng Cushing, nhưng độ đặc hiệu còn hạn chế.
- Là xét nghiệm được lựa chọn trong hội chứng Cushing dưới lâm sàng (những trường hợp tăng nhẹ cortisol nhưng chưa có dấu hiệu dư thừa hormone rõ rệt; cần theo dõi khả năng tiến triển).
- Sự hiện diện của các trạng thái giả Cushing (trầm cảm, béo phì, v.v.), bệnh gan hoặc thận, hoặc bất kỳ thuốc nào gây cảm ứng enzyme cytochrome P450 đều có thể gây kết quả sai lệch. Đo đồng thời nồng độ dexamethasone có thể hữu ích.
 - Các xét nghiệm tầm soát khác
 - Đo cortisol huyết tương lúc nửa đêm khi thức, trong ba đêm liên tiếp. Cortisol huyết thanh cuối buổi tối >7,5 µg/dL có độ nhạy 99% và độ đặc hiệu 100%. Cortisol huyết thanh tăng cao dai dẳng gợi ý hội chứng Cushing;

mức đáy cortisol huyết thanh vẫn được duy trì ở người béo phì nhưng không được duy trì trong hội chứng Cushing.

- Nghiệm pháp CRH (corticotropin-releasing hormone) sau dexamethasone: mặc dù không phải là phương pháp đáng tin cậy để phân biệt giả Cushing với Cushing.
- Sau khi loại trừ giả Cushing và tăng cortisol máu sinh lý, nên chuyển bệnh nhân đến bác sĩ nội tiết để làm thêm các xét nghiệm nhằm xác định nguyên nhân gây hội chứng Cushing.
- Xét nghiệm định vị: Sau khi đã xác định chẩn đoán hội chứng Cushing:
 - Nồng độ ACTH buổi sáng:
 - Dưới 10 pg/mL: Cushing không phụ thuộc ACTH
 - Trên 20 pg/mL: Cushing phụ thuộc ACTH
 - 10 đến 20 pg/mL: khuyến cáo làm nghiệm pháp kích thích CRH để phân biệt hai thể trên
- Nghiệm pháp ức chế liều cao: dùng 8 mg dexamethasone đường uống lúc 23 giờ, và đo nồng độ cortisol lúc 8 giờ sáng hôm sau.
 - Cũng lấy mẫu cortisol nền lúc 8 giờ sáng vào buổi sáng trước khi uống dexamethasone. Cortisol huyết thanh giảm xuống <50% giá trị nền gợi ý nguồn ACTH từ tuyến yên hơn là ACTH lạc chỗ hoặc bệnh lý thượng thận nguyên phát. Độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 95% và 100%.
 - Một cách tiếp cận khác là đo cortisol lúc 8 giờ sáng sau khi dùng dexamethasone 8 mg vào tối hôm trước: trong bệnh Cushing, cortisol bị ức chế xuống <5 µg/dL.
- Hội chứng Cushing giả tạo (do cố ý) rất hiếm gặp. Cần nghĩ đến khi kết quả xét nghiệm hormone không phù hợp với hình ảnh tuyến thượng thận bình thường.
- Chẩn đoán hình ảnh
 - Xác nhận chẩn đoán Cushing trước khi thực hiện các xét nghiệm hình ảnh, do khả năng có cả u tuyến yên và u thượng thận phát hiện tình cờ.
 - PET/CT Dotatate, một công cụ chẩn đoán hình ảnh có độ phân giải cao, khá hữu ích trong việc phát hiện các khối u bị bỏ sót bởi các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác (2), với độ nhạy khoảng 90–91%.
 - Có tới 19% các khối u tiết ACTH lạc chỗ có thể vẫn không được phát hiện dù đã áp dụng chẩn đoán hình ảnh toàn thân thông thường và các phương thức chẩn đoán hình ảnh hạt nhân như xạ hình/SPECT.
 - Xạ hình octreotide để tìm khối u tiết ACTH ẩn
 - Chụp CT ngực nếu nghi ngờ tiết ACTH lạc chỗ
 - Chụp CT bụng nếu nghi ngờ bệnh lý tuyến thượng thận
 - Chụp MRI tuyến yên nếu nghi ngờ u tuyến yên (tất cả bệnh nhân có tăng cortisol máu phụ thuộc ACTH)

CẢNH BÁO

- Thuốc chống động kinh, progesterone, thuốc tránh thai đường uống, rifampin, và spironolactone có thể gây kết quả dương tính giả trong nghiệm pháp ức chế dexamethasone.
- Thai kỳ: nên sử dụng UFC thay vì dexamethasone trong đánh giá ban đầu ở phụ nữ mang thai (hoặc đang dùng thuốc tránh thai). Chỉ UFC ở tam cá nguyệt thứ 2 hoặc thứ 3 cao hơn >3 lần giới hạn trên bình thường mới gợi ý hội chứng Cushing.

Các thủ thuật chẩn đoán/Khác

Xét nghiệm tìm các bất thường đi kèm có thể hữu ích, bao gồm:

- Chức năng tuyến giáp, đái tháo đường tít 2, loãng xương
- Hội chứng buồng trứng đa nang/cường androgen
- Thiếu kinh/suy sinh dục
- Tình trạng tăng đông/thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch
- Di căn từ các khối u ác tính
- Rung nhĩ
- Hạ kali máu
- Giảm hormone tăng trưởng

ĐIỀU TRỊ

Phẫu thuật cắt bỏ sau khi đã xác định được nguyên nhân là phương pháp điều trị hiệu quả nhất.

THUỐC ĐIỀU TRỊ

- Điều trị nội khoa thường không hiệu quả cho điều trị lâu dài; được sử dụng để chuẩn bị trước phẫu thuật hoặc hỗ trợ sau phẫu thuật, xạ trị tuyến yên.
- Metyrapone, ketoconazole, và mitotane làm giảm cortisol bằng cách ức chế trực tiếp quá trình tổng hợp và bài tiết tại tuyến thượng thận. Thường cần điều trị thay thế glucocorticoid (3).
- Metyrapone nổi bật với khởi phát tác dụng nhanh, mức đáy cortisol đạt được chỉ sau 2 giờ dùng một liều. Mitotane ức chế các enzym sinh steroid tại tuyến thượng thận, gây ra tình trạng "cắt tuyến thượng thận bằng hóa chất". Có thời gian bán hủy dài do tích lũy trong mô mỡ. Ketoconazole ức chế các enzym thượng thận, đạt mức đáy cortisol sau 2 đến 3 ngày.
- Etomidate (đường tĩnh mạch) ức chế tổng hợp corticosteroid tại tuyến thượng thận và có hiệu quả trong việc hạ nhanh nồng độ cortisol trong hội chứng Cushing nặng.
- Mifepristone, một chất đối kháng thụ thể glucocorticoid mạnh, được FDA chấp thuận để kiểm soát tăng đường huyết ở người lớn mắc hội chứng Cushing nội sinh có kèm đái tháo đường tít 2 hoặc rối loạn dung nạp glucose thứ phát do tăng cortisol máu mà không đáp ứng với phẫu thuật (hoặc không phù hợp để phẫu thuật).
- Pasireotide, một chất đồng vận thụ thể somatostatin, được chấp thuận để điều trị bệnh Cushing khi phẫu thuật không thành công hoặc không thể thực hiện (4). Tăng đường huyết là tác dụng phụ thường gặp và đáng kể.
- Osilodrostat (chất ức chế CYP11B1 và CYP11B2) ức chế quá trình sinh steroid. Hiệu quả tương đương metyrapone, và vượt trội hơn ketoconazole, trong việc ức chế sản xuất cortisol (5)[B].
- Các thuốc nhắm trực tiếp vào khối u tuyến yên như acid retinoic, silibinin (chất ức chế protein sốc nhiệt tăng biểu hiện trong khối u bệnh Cushing), và roscovitine (chất ức chế kinase phụ thuộc cyclin) có thể có hiệu quả trong điều trị bệnh Cushing.

PHẪU THUẬT/CÁC THỦ THUẬT KHÁC

- Phẫu thuật qua xương bướm:
 - Điều trị chính cho bệnh Cushing: tỷ lệ lui bệnh 90–95%
 - Cắt bỏ khối u tiết ACTH lạc chỗ
- Phẫu thuật tuyến thượng thận
 - Đối với u tuyến thượng thận hoạt động về mặt nội tiết, một bên, phẫu thuật là điều trị được lựa chọn. Quyết định phẫu thuật được cá thể hóa đối với các khối u tiết cortisol có triệu chứng nhẹ.
 - Đối với tăng sản dạng nốt, thường khuyến cáo cắt tuyến thượng thận hai bên.
 - Đối với bệnh nhân mắc bệnh Cushing, có thể cân nhắc phẫu thuật cắt tuyến thượng thận hai bên qua nội soi nếu bệnh vẫn tồn tại sau phẫu thuật tuyến yên và xạ trị. Phương pháp này đòi hỏi thay thế glucocorticoid và mineralocorticoid suốt đời. Được ưu tiên ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, do tính gây quái thai của các thuốc hiện có.
 - Phẫu thuật cắt tuyến thượng thận hai bên đồng thời có hiệu quả và an toàn đối với bệnh nhân tăng cortisol máu phụ thuộc ACTH không thể kiểm soát được.
 - Nếu nghi ngờ ác tính, cần thực hiện thêm các thủ thuật chẩn đoán và/hoặc cắt tuyến thượng thận.
- Xạ trị và xạ phẫu định vị lập thể (SRS) là điều trị hàng thứ hai cho tình trạng tăng cortisol máu dai dẳng sau phẫu thuật, và đã trở thành phương thức được lựa chọn cho các khối u tuyến nhỏ ở vùng hố yên và cạnh hố yên.
 - Xạ trị thông thường dùng cho khối u lớn, hoặc khối u nằm gần dây thần kinh thị giác.
- Có nguy cơ suy tuyến yên khi xạ trị.

CHĂM SÓC LIÊN TỤC

GIÁO DỤC BỆNH NHÂN

Giáo dục về chế độ ăn và theo dõi cân nặng hằng ngày, điều trị sớm các nhiễm trùng và tình trạng cảm xúc thất thường.

TIỀN LƯỢNG

- Nhìn chung có diễn tiến mạn tính với các đợt bùng phát theo chu kỳ và hiếm khi lui bệnh hoàn toàn.
- Tỷ lệ tái phát là 20% đối với u tuyến thượng thận.
- Tiên lượng kém đối với ung thư biểu mô tế bào nhỏ ở phổi tiết hormone lạc chỗ.
- Sau phẫu thuật, sự sụt giảm nồng độ cortisol là một yếu tố tiên lượng.
- Một số bệnh nhân có thể cần bổ sung steroid liều siêu sinh lý sau phẫu thuật, sau đó giảm liều dần trong nhiều tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:2807–2831.
2. Wannachalee T, Turcu AF, Bancos I, et al. The clinical impact of [68 Ga]-DOTATATE PET/CT for the diagnosis and management of ectopic adrenocorticotrophic hormone-secreting tumours. Clin Endocrinol (Oxf). 2019;91(2):288–294.
3. Nieman LK, Ilias I. Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. Am J Med. 2005;118(12):1340–1346.
4. Ferriere A, Tabarin A. Cushing's syndrome: treatment and new therapeutic approaches. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020;34(2):101381.
5. Creemers SG, Feelders RA, De Jong FH, et al. Osilodrostat is a potential novel steroidogenesis inhibitor for the treatment of Cushing syndrome: an in vitro study. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(8):3437–3449.

XEM THÊM

Lưu đồ (Algorithm): Hội chứng Cushing

MÃ BỆNH

ICD10

- E24.9 Hội chứng Cushing, không xác định
- E24.0 Bệnh Cushing phụ thuộc tuyến yên
- E24.2 Hội chứng Cushing do thuốc

ĐIỂM LÂM SÀNG CẦN GHI NHỚ

- Bệnh Cushing là do tăng tiết ACTH quá mức từ một khối u tuyến yên.
- Hội chứng Cushing là do phơi nhiễm quá mức với corticosteroid từ nguồn ngoại sinh (thuốc) hoặc nguồn nội sinh (tuyến yên, tuyến thượng thận, phổi, v.v.) hoặc khối u.
- Trầm cảm, nghiện rượu, thuốc, rối loạn ăn uống, và các bệnh lý khác có thể gây ra các biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm nhẹ tương tự như trong hội chứng Cushing (hội chứng giả Cushing).