

U TUYẾN YÊN (PITUITARY ADENOMA)

Anup Sabharwal, MD, MBA, FACE, FASPC, FNLA

TỔNG QUAN

MÔ TẢ

Thường là các khối u lành tính, phát triển chậm, xuất phát từ các tế bào trong tuyến yên

- U tuyến yên được xác định là loại u nội sọ phổ biến thứ ba; chiếm 10–25% các trường hợp, đôi khi được phát hiện tình cờ qua chụp cộng hưởng từ (MRI)
- Các phân nhóm (theo hormone): u tiết prolactin (PRL) 25–40%, u tuyến yên không hoạt động về nội tiết 30%, u tế bào tiết hormone tăng trưởng (somatotroph adenoma, GH) 15–20%, u tế bào tiết ACTH (corticotroph adenoma, hormone hướng vỏ thượng thận) 5–10%, u tế bào tiết TSH (thyrotroph adenoma, hormone kích thích tuyến giáp) <1%, u tế bào tiết gonadotropin (LH/FSH), và thể hỗn hợp (1)[A]
- Định nghĩa: vi u tuyến (microadenoma) <10 mm và đại u tuyến (macroadenoma) ≥10 mm
- Có thể bài tiết hormone và/hoặc gây hiệu ứng chèn ép khối, hoặc thay đổi thị lực

DỊCH TỄ HỌC

- Tuổi phổ biến nhất: tỷ lệ mắc tăng theo tuổi
- Giới tính phổ biến nhất: nữ > nam (tỷ lệ 3:2) đối với vi u tuyến (thường chẩn đoán muộn ở nam giới)

Tỷ lệ mới mắc

- Các nghiên cứu giải phẫu tử thi phát hiện vi u tuyến ở 3–27% và đại u tuyến ở <0,5% số người không có bất kỳ rối loạn tuyến yên nào
- Chụp MRI cho thấy các bất thường phù hợp với u tuyến yên ở 1/10 người
- U tuyến yên có biểu hiện lâm sàng rõ gặp ở 18/100.000 người

NGUYÊN NHÂN VÀ SINH LÝ BỆNH

- Sự tăng sinh đơn dòng của tế bào tuyến yên trước
- Các tác động về hormone của vi u tuyến có hoạt tính nội tiết thường khiến bệnh được chẩn đoán trước khi có hiệu ứng chèn ép khối
- PRL tăng do các u tiết prolactin có hoạt tính, hoặc do ức chế dopaminergic bị gián đoạn do hiệu ứng cuồng tuyến yên (stalk effect)

Di truyền học

- Hội chứng Carney (Carney complex)
- U tuyến yên đơn độc có tính gia đình: khoảng 15% có đột biến gen protein tương tác thụ thể aryl hydrocarbon (AIP); xuất hiện ở tuổi trẻ hơn và kích thước lớn hơn (2)
- Hội chứng McCune-Albright
- Đa u tuyến nội tiết type 1 (MEN1)
- Kiểu hình giống MEN1 (MEN4): đột biến dòng mầm ở gen ức chế kinase phụ thuộc cyclin 1B (CDKN1B) (2)
- Gs-alpha (Gsα): đột biến hoạt hóa của protein kích thích gắn nucleotide guanine (Gsα) được tìm thấy ở khoảng 40% các u tế bào tiết GH (3)

YẾU TỐ NGUY CƠ

Các hội chứng đa u tuyến nội tiết

CHẨN ĐOÁN

BỆNH SỬ

- Thường gặp
 - Tăng prolactin máu: vô sinh, mất kinh, tiết sữa bất thường, vú to ở nam, rối loạn cương dương
 - Đau đầu (do giãn rộng hố yên)
 - Rối loạn thị giác: bán manh hai bên thái dương
- Ít gặp hơn
 - Tăng hormone tăng trưởng: bệnh to đầu chi (đặc điểm khuôn mặt thô, phù tay/chân, hội chứng ống cổ tay, tăng tiết mồ hôi, phì đại thất trái)
 - Giảm hormone tăng trưởng: chậm phát triển (ở trẻ em), không triệu chứng (ở người lớn)
 - Tăng áp lực nội sọ (ICP): đau đầu, buồn nôn, co giật
 - Tăng ACTH: bệnh Cushing (dày mô mỡ trên xương đòn/sau gáy, mặt tròn như mặt trăng, rậm lông, mụn trứng cá, mặt đỏ, rạn da bụng, béo trung tâm kèm chi gầy, dễ bầm tím và chảy máu, tăng đường huyết)
- Hiếm gặp
 - Đột quỵ tuyến yên (apoplexy): đau đầu, ngất xỉu đột ngột
 - Cường giáp thứ phát: hồi hộp, vã mồ hôi, không chịu được nóng, tiêu chảy
 - Suy thượng thận thứ phát: yếu, dễ kích thích, chán ăn, buồn nôn/nôn
- Chèn ép vùng dưới đồi: rối loạn điều nhiệt, rối loạn khát/thèm ăn

KHÁM THỰC THỂ

- Thường gặp
 - Rối loạn thị giác: bán manh hai bên thái dương
 - Tăng prolactin máu: suy sinh dục, tiết sữa bất thường, vú to ở nam
 - Tăng hormone tăng trưởng: bệnh to đầu chi (đặc điểm thô, phù tay/chân, vã mồ hôi)
 - Giảm hormone tăng trưởng: chậm phát triển (ở trẻ em)
- Ít gặp hơn
 - Tăng áp lực nội sọ: phù gai thị, sa sút trí tuệ
 - Bệnh Cushing: béo trung tâm, dày mô mỡ trên xương đòn, mặt tròn như mặt trăng, rậm lông, mụn trứng cá
- Hiếm gặp
 - Đột quỵ tuyến yên: hạ huyết áp, hạ đường huyết, nhịp tim nhanh, thiếu niệu
 - Cường giáp thứ phát: nhịp tim nhanh, thở nhanh, vã mồ hôi, da ẩm/ấm, run
 - Con suy thượng thận cấp: hạ huyết áp thể đứng
- Chèn ép vùng dưới đồi: rối loạn điều nhiệt, béo phì, tiểu nhiều

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Tăng sản tuyến yên (ví dụ: thai kỳ, suy giáp nguyên phát, mãn kinh), nang khe Rathke, bệnh u hạt (ví dụ: lao), viêm tuyến yên lympho bào, u di căn, u tế bào mầm (germinoma), u sọ hầu (craniopharyngioma)

XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN VÀ GIẢI THÍCH

Lựa chọn xét nghiệm dựa trên rối loạn chức năng nghi ngờ

- Trục somatotropin (tiết GH: 40–130/triệu người)
 - Bệnh to đầu chi/tăng hormone tăng trưởng: IGF-1 huyết thanh tăng; nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống với đo GH tại thời điểm 0, 30, và 60 phút (bình thường ức chế GH xuống <1 g/L)
 - Giảm hormone tăng trưởng: đáp ứng GH-releasing hormone thấp
 - Macimorelin là nghiệm pháp uống không xâm lấn để đánh giá thiếu hormone tăng trưởng ở người lớn (4)[A]
- Trục corticotropin
 - Bệnh Cushing/tăng ACTH máu
 - Cortisol tự do niệu 24 giờ >50 µg
 - Nghiệm pháp ức chế dexamethasone liều thấp qua đêm (DMST): cortisol tự do huyết tương (FPC) bình thường >1,8 µg/dL lúc 8 giờ sáng (sau khi uống 1 mg lúc 23 giờ tối trước đó)

- Xét nghiệm nồng độ ACTH (nếu kết quả DMST bất thường): <20 pg/mL = u tuyến thượng thận; ≥ 20 pg/mL = nguồn lạc chỗ/tuyến yên
- Giảm ACTH/thiếu glucocorticoid thứ phát: nghiệm pháp kích thích corticotropin liều cao: FPC <10 g/dL lúc nền, tăng $<25\%$ sau 1 giờ với liều 250 μ g; nghiệm pháp metyrapone: 11-deoxycortisol <150 ng/L sau khi dùng 2 g (cần chuẩn bị sẵn steroid vì nghiệm pháp có thể làm nặng thêm tình trạng suy thượng thận)
- Trục gonadotropin/thiếu năng sinh dục: đáp ứng LH/FSH với gonadotropin-releasing hormone bị giảm trong suy tuyến yên nhưng tăng trong suy sinh dục nguyên phát
- Trục lactotropin (tiết PRL): tăng prolactin máu: PRL huyết thanh >20 ng/mL
- Trục thyrotropin (tiết TSH): cường/suy giáp: TSH và T4 tự do đều tăng trong cường giáp do tuyến yên, và đều giảm trong suy giáp do tuyến yên

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

- Bộ xét nghiệm điển hình cho u không triệu chứng: PRL, GH, IGF-1, ACTH, cortisol tự do niệu 24 giờ hoặc DMST qua đêm, β -HCG, FSH, LH, TSH, T4 tự do
- Duy trì cùng phương pháp đo GH và IGF-1 trong suốt quá trình theo dõi bệnh nhân (5)[C]
- Có thể đề xuất sàng lọc đột biến AIP cho các gia đình có người mắc u tuyến yên, nếu có sẵn xét nghiệm
- Ưu tiên MRI (độ nhạy và độ đặc hiệu $>90\%$) sau khi đã xác nhận sinh hóa
- Xạ hình bằng octreotide có ích trong việc xác định các u có thụ thể somatostatin (5)[B]

Các thủ thuật chẩn đoán/khác

Lấy máu xoang đá dưới (inferior petrosal sinus sampling): lấy mẫu ACTH từ xoang đá dưới để phân biệt bệnh Cushing (nguồn từ tuyến yên) với ACTH lạc chỗ

Giải thích xét nghiệm

- Các loại tế bào được xác định bằng hóa mô miễn dịch
- Kính hiển vi quang học: ưa eosin (GH, PRL), ưa base (FSH/LH, TSH, ACTH), không nhuộm màu (chromophobic)

ĐIỀU TRỊ

Điều trị nội khoa là liệu pháp chính cho u tiết prolactin và là liệu pháp hỗ trợ cho các loại u khác.

THUỐC ĐIỀU TRỊ

Điều trị hàng đầu

Tăng prolactin máu: thuốc chủ vận dopamine làm tăng ức chế dopaminergic đối với PRL.

- Cabergoline (Dostinex): đặc hiệu thụ thể D2
 - Liều khởi đầu: 0,25 mg uống, một hoặc hai lần mỗi tuần
 - Liều duy trì: tăng mỗi 4 tuần thêm 0,25 mg hai lần mỗi tuần theo nồng độ PRL (tối đa 2 mg/tuần)
 - Chống chỉ định: quá mẫn (dẫn xuất ergot), tăng huyết áp không kiểm soát, thai kỳ
 - Thận trọng: cẩn trọng khi có suy giảm chức năng gan
 - Tương tác: có thể bị ức chế bởi thuốc chống trầm cảm ba vòng, phenothiazine, opioid
 - Phản ứng có hại: hạ huyết áp thể đứng, chóng mặt, khó tiêu, bốc hỏa
- Bromocriptine (Parlodel): đặc hiệu thụ thể D2
 - Liều khởi đầu: 1,25–2,50 mg uống mỗi ngày (uống cùng thức ăn)
 - Liều duy trì: tăng thêm 2,5 mg/ngày mỗi 2–7 ngày (tối đa 15 mg/ngày)
 - Chống chỉ định: quá mẫn (dẫn xuất ergot), tăng huyết áp không kiểm soát, thai kỳ; là lựa chọn ưu tiên hơn cabergoline nếu cần dùng trong thai kỳ
 - Thận trọng: cẩn trọng khi có suy giảm chức năng gan
 - Tương tác: có thể bị ức chế bởi thuốc chống trầm cảm ba vòng, phenothiazine, opioid
 - Phản ứng có hại: hạ huyết áp thể đứng, co giật, ảo giác, đột quỵ, nhồi máu cơ tim
- U tế bào tiết GH (Somatotropinoma)
 - Các chất tương tự somatostatin tác dụng kéo dài (Sandostatin LAR và lanreotide Autogel)

- Sandostatin LAR: 20 mg mỗi 28 ngày (5)[A]; lanreotide Autogel 90 mg mỗi 28 ngày; chỉnh liều theo hướng dẫn sử dụng
- Chống chỉ định: quá mẫn
- Thận trọng: cần trọng khi có bệnh đường mật, tuyến giáp, tim, gan, hoặc thận
- Tương tác: Pimozide làm tăng nguy cơ kéo dài QT; tác dụng thay đổi khi phối hợp với thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu, thuốc hạ đường huyết đường uống
- Phản ứng có hại: viêm đường mật ngược dòng, loạn nhịp tim, suy tim sung huyết, mất ổn định đường huyết
- Hiệu quả hơn khi dùng làm liệu pháp bổ trợ so với liệu pháp chính cho u tiết GH
- Cần nhắc dùng chất tương tự somatostatin hoặc pegvisomant ở bệnh nhân có bệnh còn sót lại nặng (5)[A]
- Cần nhắc dùng cabergoline ở bệnh nhân có bệnh còn sót lại nhẹ (6)[B]
- Pegvisomant (Somavert): thuốc kháng thụ thể GH
 - Liều khởi đầu: 40 mg tiêm dưới da $\times$ 1 lần, sau đó 10 mg mỗi ngày và chỉnh liều thêm 5 mg mỗi 4–6 tuần dựa trên nồng độ IGF-1 (liều duy trì tối đa 30 mg/ngày)
 - Chống chỉ định: quá mẫn
 - Thận trọng: cần trọng nếu có u tiết GH, đái tháo đường, suy giảm chức năng gan
 - Tương tác: NSAID, opioid, insulin, thuốc hạ đường huyết đường uống
 - Phản ứng có hại: viêm gan, phát triển khối u, tăng tiết GH
- Tăng ACTH máu: các chất ức chế ngoại biên
 - Mitotane (Lysodren)
 - Liều khởi đầu: 2–6 g/ngày, chia liều uống 3 lần/ngày (tối đa 19 g/ngày)
 - Liều duy trì: 2–16 g, chia 3 lần/ngày
 - Chống chỉ định: quá mẫn
 - Thận trọng: cần trọng khi có suy giảm chức năng gan và tổn thương não
 - Tương tác: chống chỉ định phối hợp với vắc-xin rotavirus; cần trọng với các vắc-xin khác
 - Phản ứng có hại: tăng huyết áp, hạ huyết áp thể đứng, viêm bàng quang xuất huyết, phát ban
 - Ketoconazole
 - Liều dùng: 200 mg uống 3 lần/ngày (tối đa 1.200 mg/ngày)
 - Chống chỉ định: quá mẫn, vô toan dịch vị, viêm màng não do nấm, suy giảm chức năng gan
 - Thận trọng: cần trọng khi có suy giảm chức năng gan
 - Tương tác: chống chỉ định phối hợp với dronedarone, methadone, statin, pimozide, sirolimus; cần trọng với các thuốc kháng nấm khác
 - Phản ứng có hại: suy thượng thận, giảm tiểu cầu, suy gan, độc tính trên gan, phản vệ, giảm bạch cầu, thiếu máu tan máu
 - Pasireotide (Signifor)
 - Liều dùng: khởi đầu 0,6–0,9 mg hai lần/ngày, sau đó 0,3–0,9 mg hai lần/ngày
 - Chống chỉ định: không có
 - Thận trọng: giảm cortisol máu, tăng đường huyết, nhịp tim chậm hoặc kéo dài QT, tăng men gan, sỏi mật, và các thiếu hụt hormone tuyến yên khác
 - Mifepristone (Korlym)
 - Liều dùng: uống một lần mỗi ngày cùng bữa ăn. Liều khởi đầu khuyến cáo là 300 mg một lần/ngày; không vượt quá 600 mg/ngày ở bệnh nhân suy thận
 - Chống chỉ định: thai kỳ, dùng đồng thời simvastatin hoặc lovastatin và các cơ chất CYP3A có khoảng điều trị hẹp, dùng corticosteroid dài hạn đồng thời, phụ nữ có tiền sử chảy máu âm đạo không rõ nguyên nhân, phụ nữ có tăng sản nội mạc tử cung có tế bào bất thường hoặc ung thư nội mạc tử cung
 - Thận trọng: suy thượng thận, hạ kali máu, chảy máu âm đạo và thay đổi nội mạc tử cung, kéo dài khoảng QT, dùng đồng thời thuốc ức chế CYP3A mạnh
 - Tương tác: có khả năng tương tác với các thuốc được chuyển hóa qua CYP3A, CYP2C8/9, CYP2B6, và thuốc tránh thai nội tiết. Bà mẹ đang cho con bú nên ngừng thuốc hoặc ngừng cho con bú
 - Phản ứng có hại: các phản ứng có hại thường gặp nhất trong hội chứng Cushing ($\geq 20\%$): buồn nôn, mệt mỏi, đau đầu, giảm kali máu, đau khớp, nôn, phù ngoại biên, tăng huyết áp, chóng mặt, giảm cảm giác thèm ăn, phì đại nội mạc tử cung

- Tăng gonadotropin máu
 - Bromocriptine: xem phần thảo luận trước
- Tăng thyrotropin máu
 - Các chất tương tự somatostatin: xem phần thảo luận trước

Điều trị hàng hai

- Tăng ACTH máu: các chất ức chế ngoại biên
 - Metyrapone
 - Liều dùng: 250 mg uống 4 lần/ngày
 - Chống chỉ định: bệnh porphyria
 - Thận trọng: cẩn trọng ở bệnh gan/tuyến giáp
 - Tương tác: Dilantin làm tăng chuyển hóa thuốc
 - Phản ứng có hại: buồn nôn, hạ huyết áp
- Tăng gonadotropin máu
 - Octreotide: xem phần thảo luận trước

CÁC VẤN ĐỀ CẦN HỘI CHẨN/CHUYÊN VIỆN

- Hội chẩn ngoại thần kinh đối với các u có triệu chứng (trừ u tiết prolactin)
- Đánh giá của bác sĩ nhãn khoa trước phẫu thuật

CÁC LIỆU PHÁP BỔ SUNG

- Xạ trị phân liều (fractionated radiotherapy): thường hiệu quả khi dùng bổ trợ khi phẫu thuật không đủ triệt căn (6)[B]
- Xạ phẫu định vị (stereotactic radiosurgery): lựa chọn thay thế phẫu thuật ở bệnh nhân nguy cơ cao hoặc dùng bổ trợ (6)[B]

PHẪU THUẬT/CÁC THỦ THUẬT KHÁC

- Hầu hết hiện nay được thực hiện qua nội soi theo đường qua môi/quá xoang bướm (7)[A]
- Chỉ định: có triệu chứng hoặc đề kháng điều trị
- Theo dõi: đánh giá thần kinh/nội tiết định kỳ để phát hiện biến chứng (ví dụ: đái tháo nhạt, tổn thương thần kinh trung ương) và nhu cầu điều trị thêm
- Tỷ lệ lui bệnh: 72–87% đối với vi u tuyến nhưng chỉ 50–56% đối với đại u tuyến

NHẬP VIỆN, ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ VÀ CHĂM SÓC ĐIỀU DƯỠNG

- Quản lý ngoại trú trừ khi có đột quy tuyến yên hoặc cơn suy thượng thận cấp
- Điều trị đột quy tuyến yên ngay lập tức để ngăn ngừa tử vong (xem "Biến chứng") (7)[A]
- Cân nhắc dùng steroid liều stress ở bệnh nhân yếu hoặc huyết động không ổn định
- Duy trì huyết áp bằng dịch truyền và/hoặc thuốc vận mạch
- Kiểm tra natri huyết thanh, độ thẩm áp huyết thanh, và tỷ trọng nước tiểu nếu bệnh nhân tiểu nhiều hoặc có mất cân bằng điện giải
- Liên hệ khoa ngoại thần kinh
- Đái tháo nhạt: truyền dịch tĩnh mạch tăng thẩm áp
- Cơn suy thượng thận cấp: dùng nước muối sinh lý
- Đột quy tuyến yên: theo dõi lượng dịch vào/ra (I/O), áp lực tĩnh mạch trung tâm, và ICP, đồng thời kiểm tra thần kinh thường xuyên
- Cơn suy thượng thận cấp: theo dõi huyết áp và lượng dịch vào/ra
- Duy trì điều trị nội trú sau mổ cho đến khi tình trạng đái tháo nhạt và/hoặc suy thượng thận được kiểm soát

CHĂM SÓC LIÊN TỤC

KHUYẾN NGHỊ THEO DÕI

Theo dõi bệnh nhân

- Chụp MRI theo dõi vào tháng thứ 6 và 12 sau khi xuất viện
- Theo dõi các hormone liên quan sau phẫu thuật, đặc biệt sau xạ trị vì suy tuyến yên có thể xuất hiện 10–15 năm sau điều trị

TIỀN LƯỢNG

Phụ thuộc vào loại, kích thước, triệu chứng, và phương pháp điều trị

BIẾN CHỨNG

- Đái tháo nhạt sau mổ và/hoặc suy sinh dục (thường thoáng qua/thường gặp)
- Đột quỵ tuyến yên (cấp tính/không thường gặp): nhồi máu xuất huyết tuyến yên cấp tính; cơn suy thượng thận cấp kèm đau đầu dữ dội; cần giải áp phẫu thuật để ngăn ngừa sốc, hôn mê, và tử vong
- Hội chứng Nelson (bán cấp/không thường gặp): u tuyến yên phát triển nhanh sau khi cắt tuyến thượng thận
- Suy hormone tuyến yên (mạn tính/không thường gặp): thường xuất hiện nhiều năm sau điều trị
- Bệnh thần kinh thị giác và hoại tử não sau xạ trị >60 Gy (mạn tính/hiếm gặp)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dworakowska D, Grossman AB. The pathophysiology of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):525–541.
2. Georgitsi M, Raitila A, Karhu A, et al. Molecular diagnosis of pituitary adenoma predisposition caused by aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(10):4101–4105.
3. Landis CA, Masters SB, Spada A, et al. GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature.* 1989;340(6236):692–696.
4. Agrawal V, Garcia JM. The macimorelin-stimulated growth hormone test for adult growth hormone deficiency diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014;14(6):647–654.
5. Tichomirowa MA, Daly AF, Beckers A. Treatment of pituitary tumors: somatostatin. *Endocrine.* 2005;28(1):93–100.
6. Mondok A, Szeifert GT, Mayer A, et al. Treatment of pituitary tumors: radiation. *Endocrine.* 2005;28(1):77–85.
7. Buchfelder M. Treatment of pituitary tumors: surgery. *Endocrine.* 2005;28(1):67–75.

XEM THÊM

Bệnh Cushing và Hội chứng Cushing; Tiết sữa bất thường (Galactorrhea)

MÃ BỆNH (CODES)

ICD10

D35.2 U lành tính của tuyến yên

ĐIỂM LÂM SÀNG CẦN LƯU Ý

- Một u tình cờ phát hiện (incidentaloma) là vì u tuyến không triệu chứng được phát hiện qua chẩn đoán hình ảnh. Các xét nghiệm chung bao gồm PRL, GH, IGF-1, ACTH, cortisol tự do niệu 24 giờ/DMST qua đêm, β -subunit FSH, LH, TSH, và T4 tự do. Chụp MRI theo dõi vào tháng thứ 6 và 12 nếu kết quả bình thường, nhưng cần hội chẩn nội tiết nếu bất thường
- Điều trị ban đầu được chọn cho u tuyến yên có triệu chứng bao gồm thuốc chủ vận dopamine đối với u tiết prolactin, và cắt bỏ bằng phẫu thuật đối với tất cả các loại u khác
- Đột quỵ tuyến yên là tình trạng nhồi máu xuất huyết tuyến yên diễn tiến nhanh do chèn ép nguồn cấp máu. Tình trạng này có thể gây tử vong trong vòng vài giờ nếu không được giải áp bằng phẫu thuật