

ĐÁNH GIÁ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA HỘI CHỨNG CUSHING DO DÙNG GLUCOCORTICOIDS

Bùi Thị Hồng Phê, Huỳnh Kim Chi, Trần Thị Hồng Mai và Nguyễn Thị Hồng Hoa

Khoa Khám bệnh, BV An Giang

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Đánh giá đặc điểm lâm sàng và xác định độ nhạy và độ đặc hiệu của cortisol huyết tương trong chẩn đoán hội chứng Cushing do dùng glucocorticoid.

Phương pháp: Cắt ngang, mô tả tiền cứu.

Đối tượng nghiên cứu: 107 bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng Cushing do corticoid được điều trị tại phòng khám nội khớp từ tháng 4 đến tháng 9/2016

Kết quả: Các đặc điểm lâm sàng hay gặp là mặt tròn (97.2%), béo trung tâm (92.5%), bướu mỡ sau gáy (78.5%), xuất huyết dưới da (73.8%), teo cơ tứ chi (89.7%), rậm lông (33.8%) và rối loạn kinh nguyệt (9.3%). Cận lâm sàng : Tăng bạch cầu (57.9%), tăng triglyceride (57,0%), giảm kali (29,0%)

Kết luận: Đặc điểm lâm sàng của hội chứng Cushing do dùng corticoide khá điển hình, đo nồng độ cortisol nên có giá trị để chẩn đoán hội chứng Cushing do dùng thuốc (cortisol $\leq 5,8$ $\mu\text{g/dl}$, độ nhạy: 74% và độ đặc hiệu 82%)

SUMMARY:

Objective: Evaluation the clinical manifestations and determine the sensitivity, specificity of plasma cortisol level for diagnosis of iatrogenic Cushing syndrome.

Method: Cross-sectional study.

Subjects: 107 patients with diagnosis of iatrogenic Cushing's syndrome in Rheumatology Department of An Giang General Central Hospital from April to September of 2016.

Results: Common clinical signs were: “moon” face (97.2%), central obesity (92.5%), “buffalo hump” (78.5%), subcutaneous hemorrhage (73.8%), atrophy of limbs (89.7%), irregular menstrual cycle (9.3%), hirsutism (33.8%). Paraclinical: Leukocytosis (57.9%), hypertriglycerimemia (57%) and hypokalemia (29,0%).

Conclusion: Clinical signs of iatrogenic Cushing syndrome are typical, the plasma basal cortisol test is of value for diagnosis of iatrogenic Cushing syndrome (cortisol $\leq 5,8$ $\mu\text{g/dl}$, sensitivity: 74%; specificity: 82%)

ĐẶT VẤN ĐỀ

- Hội chứng Cushing là tình trạng bệnh lý gây nên do sự tăng tiết mạn glucocorticoid trong máu. Tác dụng của cortisol là kháng viêm, kháng dị ứng được ứng dụng điều trị trong nhiều bệnh lý khác nhau với các đường dùng khác nhau. Tuy nhiên sau một thời gian dài dùng thuốc bệnh nhân có biểu hiện giống biểu hình Cushing. Ngoài ra còn có xuất hiện các biến chứng như đái tháo đường, tăng huyết áp...
- Trước đây, cortisol dạng hít qua miệng (ICS), và qua mũi (INC) được xem là an toàn. Ngày nay, càng có nhiều ca hội chứng Cushing được ghi nhận khi sử dụng ICS, INC⁽¹¹⁾.
- Bệnh nhân có hội chứng Cushing có tỷ lệ tử vong cao gấp 5,5 lần với người bình thường⁽¹⁰⁾. Tại phòng khám nội khớp của chúng tôi, ngày càng nhiều bệnh nhân đến khám bệnh khớp với biểu hiện Cushing.
- Vì vậy, để thấy được tác hại và tránh sử dụng corticoid không đúng chỉ định, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với 2 mục tiêu:
 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.
 2. Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu của cortisol huyết tương trong chẩn đoán hội chứng Cushing do dùng thuốc corticoide.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang tiền cứu.
- Địa điểm: Phòng nội khớp, khoa khám Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang.
- Đối tượng tham gia:
 - Tiêu chí đưa vào: Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng Cushing do dùng cortisol để điều trị các bệnh lý khớp mãn tính như viêm khớp dạng thấp, thoái hóa khớp, gout.

- Chẩn đoán hội chứng Cushing do dùng thuốc dựa vào hỏi tiền sử những đối tượng có dùng thuốc corticoids liên tục từ 2 tháng trở lên.
 - o Tiêu chuẩn loại ra: Bệnh nhân có hội chứng Cushing không do thuốc như u tuyến yên, u lớp vỏ tuyến thượng thận, ung thư biểu mô ở bụng, bệnh nhân không tự nguyện tham gia, bệnh nhân dùng thuốc không rõ ràng.
- Cỡ mẫu: 107.
- Quy trình nghiên cứu: Kỹ thuật chọn mẫu: Tình cờ, thuận tiện.

Bệnh nhân được khai thác kỹ tiền sử và hiện tại dùng thuốc, khám lâm sàng, đo chiều cao, cân nặng, vòng bụng, vòng hông, khám mắt. Xét nghiệm cortisol huyết tương lúc 8h sáng bằng phương pháp hóa phát quang miễn dịch trên máy Cobas 6000. Các xét nghiệm đặc hiệu của bệnh RF, XQuang, acid Uric, CTM, ion đồ, bilan lipid.

Định nghĩa:

Bạch cầu	Tăng > 10.000/mm ³
Kali	Giảm: <3.5 mEq/l
Cholesterol:	Tăng: >5.2 mmol/l
Triglycerid:	Tăng: >1.7 mmol/l
Na ⁺	Tăng > 145 mEq/l
Glycemie:	Tăng: >5.6 mmol/l

- Phân tích và xử lý số liệu:
 - Các số liệu được trình bày bằng tỉ lệ cho các biến nhị phân. Các biến số có phân phối chuẩn được trình bày bằng trung bình và độ lệch chuẩn. Các biến số không có phân phối chuẩn được trình bày bằng trung vị.
 - Dùng phân tích đồ thị đường cong ROC, xác định độ nhạy, độ đặc hiệu.
 - Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 14.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU:

- **Đặc điểm mẫu nghiên cứu:**

107 ca HC Cushing do dùng thuốc: trong đó nam 14%, nữ 86%, chỉ có 15.9% bệnh nhân sống tại TP Long Xuyên còn lại 84.1% bệnh nhân sống ở các huyện thị. Tuổi trung bình 58 ± 11 năm. 73.8% bệnh nhân dùng corticoid mắc thoái hóa khớp, 20.6% mắc viêm khớp dạng thấp và 5.6% mắc Gout. Thời gian trung vị (median) dùng thuốc là 12 tháng (1-120 tháng). Tăng BMI nam là 73.3% nữ là 58.7%.

- Đặc điểm lâm sàng của HC Cushing do dùng thuốc được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng.

Dấu hiệu	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Mặt tròn	104	97.2%
Béo bụng	99	92.5%
Teo cơ tứ chi	96	89.7%
Tăng cân	85	79.4%
Bòm mỡ sau gáy	84	78.5%
Xuất huyết dưới da	79	73.8%
Da mỏng	80	74.8%
Rạn da	59	55.1%
Rậm long	13	12.1%
RLKN (nữ)	10	9,3%
Mụn trứng cá	1	0.9%

Nhận xét: Chỉ có 10 bệnh nhân trong số 21 bệnh nhân nữ dưới 50 tuổi có biểu hiện rối loạn kinh nguyệt (9.3%), còn lại 71 bệnh nhân đã mãn kinh (90.7%).

- Đặc điểm cận lâm sàng được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2: Đặc điểm cận lâm sàng.

	Tăng	Bình thường	Giảm
Bạch cầu	62 (57.9%)	43 (40.2%)	2 (1.9%)
Kali mEq/L	0	76 (71%)	31 (29%)
Cholesterol	85 (79.4%)	22 (20.6%)	0
Triglycerid	61 (57%)	46 (43%)	0
Na ⁺	3 (2.8%)	90 (84.1%)	14 (13.1%)
Glycemie	14 (13.1%)	93 (86.9%)	0

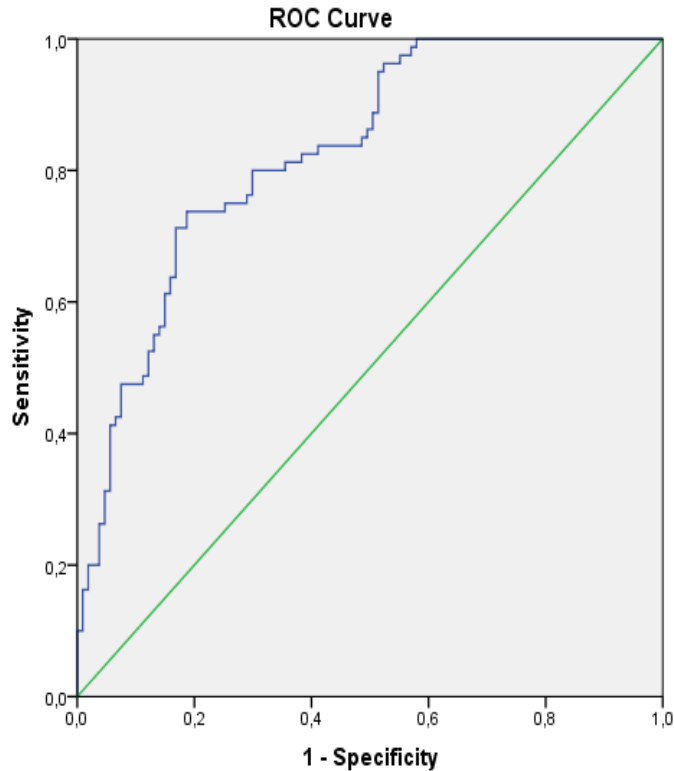
- Tỷ lệ biến chứng được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3: Tỷ lệ các biến chứng của hội chứng Cushing

Biến chứng	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Đục TTT	70	65.4%
THA	42	39.3%
ĐTĐ	11	10.3%

TTT: Thủy tinh thể; THA: Tăng huyết áp; ĐTĐ: Đái tháo đường

- **Độ nhạy, độ đặc hiệu cortisol nền trong chẩn đoán HC Cushing do dùng thuốc được trình bày trong biểu đồ 1.**
- Biểu đồ 1: Độ nhạy, độ đặc hiệu và diện tích dưới đường cong ROC



Biểu đồ 1: Độ nhạy, độ đặc hiệu và diện tích dưới đường cong ROC

Diện tích dưới đường cong ROC 82.7%, độ lệch chuẩn 0.029. 95% KTC 0.769-0.885.

Tại điểm cắt là 5,8 $\mu\text{g/dl}$ thì độ nhạy là 74% và độ đặc hiệu là 82% để chẩn đoán HC Cushing do dùng thuốc

BÀN LUẬN:

a. Một số biểu hiện của hội chứng Cushing do Glucocorticoids (GCs):

- Thay đổi hình thể là triệu chứng hay gặp nhất trong HC Cushing và cũng là hình ảnh đặc trưng giúp chúng ta nhận biết được. Thay đổi hình thể biểu hiện ban đầu là béo bụng và tăng cân. Trong nghiên cứu chúng tôi béo bụng là (92.5%) tăng cân (79.4%) tương đương nghiên cứu của Hà Lương Yên tỷ lệ béo trung tâm (90%)⁽¹⁾ và Đỗ Trung Quân là (91.1%)⁽²⁾, Curtis JR nghiên cứu trên 6500 người có tỷ lệ tăng cân (70%)⁽⁷⁾. Tăng cân trong HC Cushing do GCs có nhiều nguyên nhân: Các steroids ảnh hưởng đến nước và cân bằng điện

giải qua trung gian các thụ thể mineralocorticoid (giữ natri, hạ kali và tăng huyết áp)⁽³⁾⁽⁴⁾. Nghiên cứu của chúng tôi có lượng kali giảm chiếm (29%).

- Tăng cân trong HC Cushing còn do béo phì. Béo phì là kết quả của sự kích thích quá mức sự thu nhập thức ăn, làm cho mỡ được tạo ra trong một số tổ chức nhanh hơn nhiều so với mức nó bị huy động và oxy hóa⁽⁴⁾. Nghiên cứu của chúng tôi, tăng BMI nam là (73.3%), nữ là (58.7%), tăng cholesterol là (79.4%), tăng triglyceride là (57%). Tác động của cortisol trên mô mỡ khác nhau ở các bộ phận khác nhau. Nó huy động lipid từ phần thấp của cơ thể và tích lại ở phần trên của cơ thể như bụng ngực, đặc biệt là mặt (mặt tròn như mặt trăng)⁽³⁾⁽⁴⁾. Nghiên cứu của chúng tôi mặt tròn (97.2%), bõm mỡ sau gáy (bướu cổ trâu) (78.5%). Cortisol còn làm cho mỡ ngoại vi giảm gây teo cơ tứ chi. Nghiên cứu của chúng tôi teo cơ tứ chi (89.7%).
- Capewell và cộng sự đã thực hiện siêu âm đo độ dày da và đánh giá lâm sàng của các vết thâm tím trong 68 bệnh nhân uống prednisolone 15.5-20mg/ngày kéo dài nhận thấy có (80%) bệnh nhân có xuất hiện vết bầm tím trên da khi va chạm hoặc tiêm truyền⁽⁶⁾. Nghiên cứu của chúng tôi XHDD (73.8%) và rạn da (55.1%) tương đương nghiên cứu của Hà Lương Yên rạn da (50%)⁽²⁾. Hiện tượng da dễ bầm tím hay XHDD do Cortisol gây dị hóa protein làm giảm protein ở các mô, trừ gan, cơ yếu là do mất protein. Ngay cả các sợi collagen protein trong các tổ chức dưới da cũng bị giảm đi, nên các tổ chức dưới da lỏng lẻo dẫn đến các vết bầm dưới da⁽⁴⁾, sẹo lâu lành.
- Trong HC Cushing nội sinh có hiện tượng tăng androgen thứ phát của tuyến thượng thận gây nên các triệu chứng như rậm lông và mụn trứng cá. Tuy nhiên, HC Cushing do sử dụng glucocorticoids thì androgen tăng không nhiều, vì vậy các biểu hiện do tăng androgen ít gặp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, rậm lông là (12.1%) và mụn trứng cá chỉ có 1 bệnh nhân chiếm (0.9%).
- Tăng huyết áp trong HC Cushing do cortisol tác dụng tương tự mineralocorticoid gây giữ nước, ion Na^{+} ⁽³⁾⁽⁹⁾. Tuy nhiên cortisol tổng hợp như prednisone, methylprednisone có hiệu lực giữ Na^{+} thấp lần lượt là 0.8:0.5, trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ tăng Natri chỉ có 2.8%. Như vậy, trong Cushing nội sinh tăng huyết áp gặp nhiều hơn trong Cushing do thuốc. Trong

ngiên cứu của chúng tôi tỷ lệ tăng huyết áp chỉ chiếm (39.3%), tương đương nghiên cứu của Hà Lương Yên 40%⁽²⁾, nhưng thấp hơn nghiên cứu của Đỗ Trung Quân (58.5%)⁽¹⁾. Điều này phù hợp với nhận định trên.

- Một trong những nguyên nhân gây nên đục thủy tinh thể là do sử dụng corticoid kéo dài. Nghiên cứu của Curtis trên 6000 người sử dụng GCs thì tỷ lệ đục thủy tinh thể là (15%)⁽⁷⁾, nghiên cứu của Hà Lương Yên là (20%)⁽²⁾. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ đục thủy tinh thể (65.4%) khá cao bởi vì trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân tuổi từ 50 trở lên chiếm đến (79.5%). Ở độ tuổi này bệnh nhân dễ mắc đục thủy tinh thể người già, hơn nữa chúng tôi không đánh giá được đục thủy tinh thể của bệnh nhân có trước hay sau khi sử dụng GCs.

b. Giá trị chẩn đoán của cortisol nền buổi sáng:

Một trong những biến chứng quan trọng ở bệnh nhân sử dụng corticoid dài hạn là trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận bị ức chế. Trong nghiên cứu chúng tôi, nồng độ cortisol dưới $<5 \mu\text{g/dl}$ (72.9%) cho thấy đa số bệnh nhân đã suy thượng thận thứ phát.

- Nghiên cứu của Trần Quang Nam: Nếu cortisol nền dưới $2 \mu\text{g/dl}$ thì độ đặc hiệu là 97%. Với mức cortisol nền $<13 \mu\text{g/dl}$ thì độ nhạy là 100% và độ đặc hiệu là 26%⁽⁵⁾
- Nghiên cứu của Erturk và cộng sự trên 193 bệnh nhân (189 bệnh nhân có bệnh lý tuyến yên và 4 bệnh nhân dùng glucocorticoid kéo dài) đã đưa ra kết luận cortisol nền có giá trị tốt để chẩn đoán ức chế tiết cortisol khi $<4 \mu\text{g/dl}$ hoặc loại trừ khi cortisol $>17 \mu\text{g/dl}$ ⁽⁸⁾.
- Nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 4) nếu nồng độ cortisol $<1 \mu\text{g/dl}$ thì độ đặc hiệu là 97.5% và độ nhạy là 42.99%. Với mức cortisol $<19 \mu\text{g/dl}$ thì độ nhạy là 100% và độ đặc hiệu là 8.75%.
- Như vậy, mức cortisol huyết tương nền tiên đoán khả năng đáp ứng của tuyến thượng thận thay đổi tùy theo nghiên cứu, có lẽ do rối loạn bệnh lý khác nhau và kỹ thuật xác định cortisol khác nhau trong từng nghiên cứu. Đồng thời cũng cho thấy rằng giá trị tiên đoán hạn chế của cortisol nền buổi sáng trong chẩn

đoán tình trạng ức chế tiết cortisol của tuyến thượng thận. So sánh các tác giả khác (bảng 4). Với ngưỡng 5,8 ug/dl, thì độ nhạy (74%) và độ đặc hiệu (82%) của nghiên cứu của chúng tôi cao hơn.

- Bảng 4. So sánh độ nhạy, độ đặc hiệu giữa các nghiên cứu

Nghiên cứu	N	Corticoid nền $\mu\text{g}/\text{dl}$	Độ nhạy (%)	Độ chuyên (%)	(+) Giả (%)	(-) Giả (%)
Erturk 1998	193	10	62	77	23	38
Trần Quang Nam 2012	101	9.9	64	72	28	36
Chúng tôi 2016	107	<5,8	74	82	26	18

* **Giới hạn của nghiên cứu:** Không thực hiện được nghiệm pháp ức chế Dexamethasone liều thấp. Hiện tại đây là xét nghiệm có giá trị để chẩn đoán xác định H/C Cushing⁽¹²⁾.

KẾT LUẬN:

- Các đặc điểm lâm sàng hay gặp gồm mặt tròn đỏ, béo trung tâm, xuất huyết dưới da, teo cơ tứ chi. Các đặc điểm n lâm sàng gồm tăng cholesterol, tăng triglyceride, tăng bạch cầu và giảm kali máu. Biến chứng thường gặp là tăng huyết áp, đái tháo đường, đục thủy tinh thể.

Với nồng độ cortisol $\leq 5,8 \mu\text{g}/\text{dl}$, có giá trị để chẩn đoán hội chứng Cushing do dùng thuốc với độ nhạy là 74% và độ đặc hiệu là 82%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đỗ Trung Quân (1995), “Góp phần chẩn đoán và điều trị hội chứng cushing” luận văn tiến sỹ y học. Trường Đại Học Y Hà Nội.
2. Hà Lương Yên (2004), “Nhân xét đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của hội chứng Cushing do dùng Glucocorticoids”, Luận văn thạc sỹ y học, Đại Học Y Hà Nội.
3. Nguyễn Thy Khuê (1998), “Hội chứng cushing”, Nội tiết học đại cương, nhà xuất bản Thành Phố Hồ Chí Minh, Tr 331-339.
4. Phạm Đình Lưu (2000), “Tuyến Thượng Thận”, Sinh lý học, Trường Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh, Tr 81-90.
5. Trần Quang Nam (2013), “Cortisol huyết tương nền buổi sáng trong đánh giá suy thượng thận chức năng ở bệnh nhân dung cortisol dài hạn”, Y học thành phố Hồ Chí Minh, tập 16 phụ bản của số 1 trang 262-368.
6. Capewell S, Reynolds S, Shuttlenworth D et al (1990), “Pupura and dermal thinning associated with high dose inhaled corticosteroids”, BMJ, 300, pp 1548-1551.
7. Curtis JR, Westfall AO, Allison J et al (2006), “Population-based assessment of adverse event associated with long-term glucocorticoids use”, Arthritis Rheumatism, vol 55 (3), pp 420-426.
8. Erturk E, Jaffe CA, Berkan AL 1998, Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test, J.din endocrinol metal 1998.83 (7) 2350.
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) pp 575-589
10. S. Petersenn*, J. Newell-Price†, J. W. Findling‡, F. Gu§, M. Maldonado¶, K. Sen**, L. R. Salgado††, A. Colao‡‡ and B. M. K. Biller§§ on behalf of the Pasireotide B2305 Study Group, “High variability in baseline urinary free cortisol values in patients with Cushing’s disease”, Clinical Endocrinology (2014) 80, 261–269
11. A.V. Raveendran*, “Inhalational Steroids and Iatrogenic Cushing’s Syndrome”, The Open Respiratory Medicine Journal, 2014, 8, (Suppl 1: M4) 74-84
12. Huy Anh Tran and Nicolai PETROVSKY*, “Dexamethasone Infusion Testing in the Diagnosis of Cushing’s Syndrome”, Endocrine Journal 2005, 52 (1), 103-109.