

SUY THƯỢNG THẬN MẠN TÍNH (Bệnh ADDISON)

PGS .TS. Đỗ Trung Quân

I- Đại cương

Bệnh suy thượng thận mãn (Suy thượng thận có xạm da) được ADDISON mô tả từ 1885

Suy thượng thận là tình trạng giảm glucocorticoid hoặc mineralcorticoid hoặc cả hai do nhiều nguyên nhân :

- Sự phá huỷ vỏ TT → suy TT nguyên phát (bệnh Addison).
- Giảm sản xuất ACTH → ↓ cortisol → suy TT thứ phát.

Trước những năm 1920 nguyên nhân suy thượng thận mãn chủ yếu do lao

Sau những năm 1950 đến nay các tác giả thấy rằng nguyên nhân chủ yếu của suy thượng thận mãn là do bệnh tự miễn 80 % .

Tỷ lệ suy thượng thận mãn ở một số nước :

- Anh : 110 người / một triệu dân
- Đức : 60 người / một triệu dân

Bệnh chủ yếu gặp ở nữ , với tỷ lệ nữ / nam = 2.6 / 1 . thường gặp tuổi 30 – 40 tuổi . Ngày nay suy thượng thận mãn còn gặp do một số nguyên nhân khác :

- Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS)
- Suy gan mãn tính ...

2-Nguyên nhân

2.1-Suy thượng thận nguyên phát do nguyên nhân tự miễn

Quá trình tự miễn gây phá huỷ tổ chức vỏ thượng thận và một số các cơ quan khác của bệnh nhân vì vậy thường có thể thấy phối hợp bệnh lý tự miễn khác.

2.2. *Lao thượng thận* : Chủ yếu gặp ở thập kỷ 20-30 và hay gặp ở các nước chậm phát triển. Ngày nay hiếm gặp nguyên nhân do lao

2.3. *Phá huỷ tuyến thượng thận:*

- Cắt bỏ tuyến thượng thận 2 bên trong điều trị bệnh Cushing (nay ít áp dụng)
- Dùng thuốc Mitotan (op'DDD) trong điều trị ung thư thượng thận .

2.4 Các nguyên nhân hiếm gặp khác :

- Nhiễm nấm, giang mai toàn thân gây hoại tử thượng thận
- Xuất huyết thượng thận (rối loạn đông máu, điều trị thuốc chống đông, nhồi máu thượng thận 2 bên, viêm tắc động mạch. Nhiễm trùng huyết sốc nhiễm khuẩn..)
- Các bệnh thâm nhiễm, xâm lấn tuyến thượng thận : nhiễm sán, sarcoidose, ung thư di căn...
- Thoái triển thượng thận bẩm sinh, loạn dưỡng chất trắng thượng thận (hiếm gặp).

3-Sinh lý bệnh :

Trên 90 % các trường hợp suy thượng thận mãn có biểu hiện lâm sàng diễn ra từ từ trong nhiều tháng , nhiều năm . Trong đó khoảng 25 % bệnh nhân suất hiện cơn suy thượng thận cấp trên nền suy thượng thận mãn không được chẩn đoán khi gặp yếu tố thuận lợi như : Nhiễm trùng , sốt cao . phẫu thuật . chấn thương , stress tâm thần kinh. mất nước do nhiều nguyên nhân ...

Đối với các trường hợp suy thượng thận mãn tiến triển từ từ và ở giai đoạn sớm thì nồng độ cortisol huyết thanh vẫn bình thường nhưng không đáp ứng với các stress hoặc chỉ phát hiện khi tiến hành các nghiệm pháp kích thích .

Theo thời gian ,thượng thận bị tổn thương nhiều thì hóc môn mineralocorticoid cũng giảm dần và suy thượng thận mãn toàn phát sẽ suất hiện

Suy thượng thận do nguyên nhân xuất huyết thượng thận thường gây giảm đột ngột cả hai loại hóc môn : Glucocorticoid và mineralocorticoid gây suy thượng thận cấp .

Giảm bài tiết Cortisol dẫn tới tăng bài tiết ACTH do mất sự điều hoà ngược trong suy thượng thận nguyên phát , vì vậy chẩn đoán sớm suy thượng thận nguyên phát phải dựa vào nồng độ ACTH tăng trong máu .

Triệu chứng do thiếu Cortisol : Mệt mỏi , yếu , chán ăn , buồn nôn , nôn , hạ huyết áp , hạ natri , hạ đường huyết

Triệu chứng của giảm Mineralocorticoid : Mất nước , Hạ huyết áp , hạ natri , tăng kali và nhiễm toan .

Tóm tắt theo cơ chế thiếu hụt hóc môn như sau :

Thiếu Aldosteron :

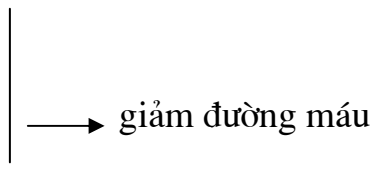
Hậu quả là giảm khả năng giữ Natri (mất Natri) và tăng kali huyết do giảm bài tiết K^+

+ Giảm Na^+ huyết \rightarrow giảm dịch ngoại bào \rightarrow giảm cân \rightarrow giảm thể tích huyết tương \rightarrow giảm HA \rightarrow giảm cung lượng tim \rightarrow choáng, giảm HA tư thế .

+ Tăng K⁺ máu gây toan máu nhẹ.

Thiếu Cortisol :

gây ra một loạt các rối loạn sau:

- Rối loạn chuyển hoá:
 - ↓ tân sinh đường
 - ↓ sử dụng mỡ
 - ↓ dự trữ glycogen ở gan
 - Tiêu hoá: Mất cảm giác ăn ngon , Buồn nôn, nôn, đau bụng
 - Thần kinh: mệt, lú lẫn, vô cảm.
 - Giảm đáp ứng với stress chấn thương
 - Tăng tiết ACTH và MSH không giới hạn → xạm da
- 

Thiếu Androgen:

Nữ : rụng lông mu lông nách , mất kinh
Nam : Suy sinh dục chiếm 4-14 %

4-Triệu chứng lâm sàng:

Triệu chứng thường xảy ra từ từ do trong thời gian dài mới bộc lộ lâm sàng , vì vậy chẩn đoán thường muộn . Giai đoạn đầu có Cortisol bù trừ dưới tác dụng của ACTH, Mineralocorticoid do sự điều hoà của hệ Renin

Khi 90% vỏ thượng thận bị phá huỷ thì các triệu chứng lâm sàng mới bộc lộ rõ .

Khi có xuất hiện các yếu tố thuận lợi như : Stress, nhiễm trùng. Phẫu thuật , chấn thương sẽ xuất hiện : Con Addison cấp tính (suy thượng thận cấp)

4.1 - **Mệt mỏi** : là triệu chứng rất thường gặp và thường xuất hiện sớm nhưng dễ bỏ qua , cần hỏi kỹ để phát hiện triệu chứng này .

Mệt về thể xác , tinh thần, sinh dục.

Mệt xuất hiện ngay lúc mới ngủ dậy , buổi sáng ít hơn buổi chiều . Mệt tăng dần tỷ lệ với gắng sức , có khi không đi lại được .

Mệt dẫn tới chậm chạp, vô cảm, trầm cảm.

Nữ: lãnh cảm, mất kinh thường do suy kiệt hơn là do suy chức năng buồng trứng, rụng lông do giảm tiết androgen

Nam: suy sinh dục chiếm 4-17 %

4.2- **Gây, xút** : Xuất hiện từ từ (2 – 10 kg), do mất nước vì mất muối, kèm theo giảm chức năng dạ dày ruột , biếng ăn , ăn kém.

4.3- **Rối loạn tiêu hoá:**

- Đau bụng không khu trú , đôi khi nhầm với bệnh lý ngoại khoa cấp
- Buồn nôn, nôn, tiêu chảy làm bệnh nặng lên
- Các rối loạn tiêu hoá cũng do rối loạn nước , điện giải do hóc môn giảm dẫn tới bài tiết dịch vị giảm .

4.4- **Xạm da , niêm mạc** : thường gặp trong suy thượng thận tiên phát

- Xạm da nâu đồng điển hình.
- Xạm da vùng da hở (tiếp xúc với ánh sáng mặt trời), những vùng cạo sát, vùng sẹo mới
- Nếp gấp bàn tay , bàn chân , gối , ngón chân , khớp , khuỷu tay có màu nâu hoặc đen.
- Đầu vú , bộ phận sinh dục thâm đen.
- Má, lợi, sàn miệng , mặt trong má có những đốm màu đen (hiếm gặp nhưng rất có giá trị chẩn đoán)

4.5- **Hạ huyết áp**: Là triệu chứng thường gặp chiếm 90 % trường hợp , chú ý so sánh với huyết áp trước đó của bệnh nhân , hạ huyết áp phụ thuộc vào thời gian bị bệnh và mức độ tổn thương thượng thận .

- HA thấp, tụt HA tư thế
- Mạch yếu.
- Suy thượng thận cấp gây HA kẹt, sốc truy mạch.
- Tim thường nhỏ hơn bình thường .

4.6- **Triệu chứng khác:**

- Hạ đường huyết: thường gặp ở trẻ em, ít gặp ở người lớn . Các triệu chứng hạ đường huyết gặp khi người bệnh bỏ bữa hoặc quá bữa , sốt, nhiễm trùng hoặc khi nôn mửa. Đặc biệt trong cơn suy thượng thận cấp

- XQ tim phổi: tim nhỏ hình giọt nước.
- XQ bụng: Hình Calci hoá vùng thượng thận (lao) có thể gặp

5.2- Định lượng hormon (XN tĩnh).

- Cortisol huyết tương (8 giờ sáng): giảm
 \perp : 80 - 540 nmol/l (3 - 20 μ g/dl)
- 17 OH corticosteroid niệu thấp < 3mg/24h (\perp : 2-20 mg/24h)
- 17 cetosteroid niệu thấp
 < 5mg/24h: nam (\perp : 7- 25mg/24h)
 < 3mg/24h nữ (\perp : 4 - 15mg/24h)
- Aldosteron \downarrow (\perp : 140 - 690 nmol/24h)
- Định lượng ACTH (\perp : < 11pmol/l)
 ACTH \uparrow (> 55,5 pmol/l) \rightarrow suy TT nguyên phát.
 ACTH \downarrow (< 4,4 pmol/l) \rightarrow suy TT thứ phát.
 Khó định lượng ACTH vì nồng độ ACTH rất thấp và tiết từng đợt , thời gian bán hủy ngắn.

5.3- Các nghiệm pháp động:

Giúp xác định thiếu hoàn toàn hoặc một phần hormon thượng thận.

5.3-1. Test Synacthene Ordinaire (thường, nhanh):

ACTH tổng hợp (β_1 - 21 corticotrophin, tetracosactide): đây là phương pháp chẩn đoán nhanh, ít nguy hiểm (Nếu bệnh nhân đang dùng thuốc, ngừng thuốc 12 giờ giữa hai lần uống Hydrocortisone)

- Phương pháp tiến hành:
 - 8 giờ lấy máu, định lượng cortisol máu.
 - Tiêm bắp 1 ống Synacthene ordinaire 0,25 mg.
 - Sau 1h (9 giờ) định lượng lại cortisol.
- Kết quả: \perp Cortisol máu > 200 ng/l (\uparrow ít nhất 70 μ g/l)
 - Suy thượng thận tại tuyến: cortisol máu không đổi hoặc tăng ít.
 - Cortisol máu chỉ thay đổi ít hoặc không đủ cao tức là tuyến thượng thận nghỉ trong một thời gian lâu do suy tuyến yên (giảm tiết ACTH) hoặc điều trị corticoid kéo dài.

5.3-2. *Test Synacthene retard* (chậm, β_1 - 24 corticotropin retard):

Kích thích tuyến thượng thận nhưng thời gian kéo dài hơn (Bệnh nhân được phép ăn mặn, làm test trong bệnh viện phòng trường hợp suy thượng thận cấp).

▪ Phương pháp tiến hành:

- 8 giờ: định lượng cortisol máu.
- Tiêm bắp 1 mg Synacthene retard
- Định lượng cortisol máu 30 phút, 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 4 giờ và 5 giờ sau tiêm.

Sau 1 giờ: lượng cortisol máu \uparrow gấp hai lần cortisol cơ sở.

Sau 2 - 3 giờ: \uparrow gấp 3 lần

Sau 4 - 5 giờ: \uparrow gấp 4 lần.

▪ Kết quả đánh giá:

Kết quả (+): Không \uparrow cortisol máu \rightarrow suy tuyến thượng thận (nguyên phát)

Kết quả (-): Suy tuyến yên (thứ phát) .

5.3.3 – Nghiệm pháp **ROBINSON** (gây đái nhiều) :

xác định tình trạng thải nước chậm luân thấy trong suy thượng thận

+ tiến hành :

- Bệnh nhân nhịn ăn từ nửa đêm trước
- Thông bàng quang hết nước tiểu
- Bệnh nhân uống 15ml nước /kg vào lúc 7-8 giờ sáng
- Lờy nước tiểu : 9 giờ ,11 giờ , 12 giờ để xác định số lượng và tỷ trọng

+ Đánh giá kết quả :

- bình thường : lượng nước tiểu cao nhất sau 2 giờ , sau 3 giờ thì 3/4 số lượng được thải ra , tỷ trọng bị pha loãng < 1.005
- Addison : chỉ 2/3 nước tiểu được thải ra sau 3 giờ và tỷ trọng > 1.005

5.3.4 *Các test khác (ít dùng vì nguy hiểm)*

a-Test Metopyrone (ức chế tiết cortisol) dùng để đánh giá dự trữ tiết ACTH của tuyến yên (nghiệm pháp ACTH nội sinh).

- Cho bệnh nhân uống 750 mg metopyron /4 giờ/lần/ 48 giờ
- Định lượng 17 OHCS và 17 KS nước tiểu 24 giờ trước uống thuốc 03 ngày và 02 ngày sau làm nghiệm pháp
- Đánh giá kết quả :

* Bình thường : 17OHCS và 17 KS tăng từ 100-200 %

* Addison do suy tuyến yên : tỷ lệ không thay đổi

b-Test giảm đường máu bằng insulin: Tiêm insulin → giảm đường máu → tăng tiết ACTH → tăng tiết cortisol.

6. Chẩn đoán phân biệt:

6.1- Mệt do nguyên nhân khác (mệt do tâm thần)

(Suy thượng thận mệt liên tục , nặng hơn về buổi chiều khác mệt sáng chiều đỡ do nguyên nhân tâm thần)

6.2- Triệu chứng da đen hoặc xám (do bệnh lý Nội tiết, chuyển hoá, miễn dịch, thuốc):

- Hemochromatose
- Dân tộc
- Tăng nhạy cảm tia cực tím sau dùng thuốc
- Viêm đại trực tràng chảy máu (bệnh Crohn)

6.3- Rối loạn sinh hoá:

Giảm Natri trong suy thận

7. Chẩn đoán nguyên nhân:

7.1- Suy thượng thận tiên phát

7.1-1. Lao tuyến thượng thận

Biểu hiện suy thượng thận xuất hiện 1-2 năm sau khi bắt đầu bị lao.
Chụp bụng không chuẩn bị : thấy có vôi hoá thượng thận .
Không thấy kháng thể kháng thượng thận .

7.1-2. Teo thượng thận nguyên nhân do tự miễn

Thường gặp nữ trẻ
HLA_B₈ , DW₃ (+)
Kháng thể kháng thượng thận (+)
Có bệnh lý tự miễn phối hợp
Không có tiền sử lao, không thấy nốt vôi hoá thượng thận .

7.1-3. Do thầy thuốc gây ra

Do thuốc Op'DDD, Ketoconazole (Nizoral) điều trị H.C Cushing
Phẫu thuật cắt thượng thận hai bên trong điều trị bệnh Cushing.

7.1-4. Bệnh hệ thống

Hemochromatose
Bệnh Wilson

7.1-5. Xâm lấn thượng thận

Leucemie, Hodgkin
Di căn của ung thư phổi, lưỡi, dạ dày, hệ lymphome

7.1-6. Nhiễm trùng: cơ địa suy giảm miễn dịch (HIV), do nhiễm trùng cơ hội (nhiễm mycobactérie, toxoplasmose)

7.1-7. Chảy máu thượng thận hai bên: Thường gây tử vong nhanh

Sau phẫu thuật
Biến chứng do điều trị thuốc chống đông
ở trẻ em: chảy máu thượng thận hai bên do não mô cầu (H.C Waterhouse – Friederichsen)

7.2- Suy thượng thận thứ phát : nguyên nhân do thiếu ACTH dẫn tới giảm Cortisol , androgen nhưng nồng độ aldosterol vẫn bình thường . trong giai đoạn sớm của bệnh thì nồng độ cortisol và ACTH vẫn bình thường nhưng đáp ứng của ACTH với stress giảm rõ rệt . triệu chứng lâm sàng như bệnh Addison nhưng không có triệu chứng của thiếu hụt hormone aldosterol . sắp nguyên nhân suy thượng thận thứ phát theo sự tiến triển của bệnh như sau :

7.2-1. Tiến triển dần dần

Adenome tuyến yên
Di căn ung thư tới tuyến yên
U sọ hầu
Do điều trị : Tia xạ tuyến yên
Tia xạ vùng sọ não
Sau phẫu thuật sọ não
Hội chứng hố yên rộng
Điều trị corticoid dài ngày

7.2-2. Tiến triển đột ngột

Tràn máu tuyến yên
Chấn thương sọ não

Phình động mạch cảnh trong
Hội chứng Sheehan
Sau phẫu thuật u tuyến yên trong bệnh Cushing

8. Điều trị

8.1- Điều trị hormon thay thế trong suy thượng thận thể trung bình

8.1-1. Glucocorticoide:

- Hydrocortisone viên 10 mg
- Liều 0,5 – 1mg/kg/ngày tùy theo mức độ thiếu hụt, giới, cân nặng
- Uống 2-3 lần/ ngày
Sáng 2/3 tổng liều, chiều 1/3 tổng liều
- Khi có nhiễm trùng, chấn thương, khi cần phẫu thuật phải Tăng liều Hydrocortisone gấp 2 hoặc 3 lần.
- Nếu không uống được có thể dùng đường tiêm.

8.1-2. Mineralocorticoide

- 9 alpha fluorohydrocortisone
Florinef viên 50 µg 1-2viên/ngày/buổi sáng
- Liều cao: có thể gây phù, tăng HA, suy tim xung huyết
- Khoảng 10 - 20% trường hợp chỉ cần dùng Glucocorticoide và ăn đủ muối.

8.2 Điều trị suy thượng thận cấp :

* Dùng Glucocortisol thay thế :

- Hydrocortisol sodium phosphate hoặc sodium succinate : liều 100 mg tiêm TM 6 giờ / lần /24 giờ cho tới khi bệnh ổn định .
- Khi bệnh ổn định thì giảm liều 50mg / 6giờ / lần / 24 giờ . duy trì 4 – 5 ngày và có thể cho Mineralocorticoid nếu thấy cần .
- Tăng liều Hydrocortisol lên 200 – 400 mg / 24 giờ nếu bệnh nhân có biến chứng .

* Theo dõi : - HA, tình trạng mất nước , đường huyết , natri huyết .

- Điều trị yếu tố nguy cơ

* Điều trị duy trì :

- Hydrocortisol 15- 20 mg uống buổi sáng và 10 mg vào 4- 5 giờ chiều
- Fludrocortisone : liều 0,05 – 0,1 mg uống lúc 8 giờ
- + theo dõi : - cân nặng , HA , điện giải

- Bệnh nhân được tư vấn bệnh , có thẻ bệnh .
- Tăng liều lượng thuốc hydrocortisol khi bị stress , nhiễm trùng ..

8.3 - Điều trị suy thượng thận khi phẫu thuật :

- Xét nghiệm : Điện giải , huyết áp , đánh giá tình trạng mất nước
- Dùng Hydrocortisol sodium succinate 100 mg tiêm bắp trước khi vào phòng mổ
- Vào phòng mổ : tiêm TM 50 mg hydrocortisol /6 giờ / lần / 24 giờ
- Sau mổ : dùng liều 25 mg / 6 giờ / lần / 24 giờ và duy trì 3- 5 ngày
- Nếu bệnh nhân sốt , hạ huyết áp thì tăng liều Hydrocortisol lên 200 – 400mg / ngày .

8.4- Chế độ ăn, sinh hoạt :

Khuyến bệnh nhân ăn đủ đường, muối

Tăng liều Hydrocortisone trong trường hợp cần thiết.

Luôn có thuốc đường tiêm dự trữ

Lưu ý các yếu tố có thể gây mất bù của suy thượng thận

- Ngừng điều trị
- Chế độ ăn ít muối
- Gắng sức thể lực
- Nôn, đi ngoài, ra nhiều mồ hôi dẫn tới mất muối
- Nhiễm trùng
- Chấn thương , phẫu thuật
- Dùng thuốc lợi tiểu, an thần, cản quang
- Có thai

8.5-Theo dõi điều trị

- Ngon miệng
- Cân nặng
- HA tư thế
- Hoạt động thể lực
- Triệu chứng xạm da tồn tại rất lâu