

U TUYỆ THƯỢNG THẬN

(Pheochromocytoma)

PGS TS Đỗ trung Quân

1.ĐẠI CƯƠNG

U tuý thượng thận hay còn gọi là u của tế bào ưa crôm, tế bào của crôm vừa là nơi sản xuất, tích trữ và giải phóng catecholamin. Catecholamin huyết được bài tiết chủ yếu ở tuý thượng thận. U tế bào ưa crôm bài tiết catecholamin ngoài thượng thận hoặc từ các hạch giao cảm được gọi là pheochromocytoma ngoài thượng thận hoặc paragangliomas.

Những khối u bài tiết catecholamin và gây ra các triệu chứng lâm sàng giống u tuý thượng thận bao gồm những u hoá cụ thể (chemodectomas) có nguồn gốc từ động mạch cảnh và các loại khối u hạch thần kinh có nguồn gốc từ các hạch thần kinh giao cảm.

Những biểu hiện lâm sàng của bệnh là hậu quả của quá trình tiết catecholamin. Tăng huyết áp là biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất với đặc điểm có cơn tăng huyết áp kịch phát.

U tuý thượng thận chiếm 0,1% nguyên nhân tăng huyết áp. Nhưng đóng vai trò hết sức quan trọng vì nếu chẩn đoán đúng và điều trị kịp thời bệnh có thể khỏi, nếu chẩn đoán và điều trị muộn bệnh nhân có thể tử vong nhanh chóng do cơn tăng huyết áp kịch phát.

2.NGUYÊN NHÂN BỆNH SINH

2.1.**Vi trí khối u:** Ở người lớn, 80% các trường hợp xuất hiện khối u ở một bên thượng thận và thường tuân theo qui luật 10%.

- 10% các trường hợp không có tăng huyết áp.
- 10% các trường hợp có u cả hai bên thượng thận.
- 10% khối u ở ngoài thượng thận.
- 10% khối u ở ngoài ổ bụng.
- 10% bệnh xuất hiện ở trẻ em.
- 10% khối u ác tính hoá.
- 10 -15% bệnh có tính chất gia đình.

2.2.**Trong lượng:**

Trọng lượng trung bình khối u khoảng 100gr, đường kính trung bình <10cm. Đôi khi u có thể lên tới >3kg. Khối u được cung cấp bởi hệ mạch máu rất phong phú từ 3 nhánh của động mạch thượng thận, đây là một khó khăn trong điều trị phẫu thuật khối u.

Những khối u có đường kính >10cm thường là ung thư hoá, vì vậy nên chú ý tìm thêm về tình trạng di căn tại chỗ hoặc di căn xa để chẩn đoán xác định.

2.3 **tính chất gia đình :**

Khoảng 10-15 % bệnh có tính chất gia đình có biểu hiện đặc tính trội. Bệnh có thể xuất hiện đơn độc hoặc kết hợp với một hoặc nhiều bệnh nội tiết khác như hội chứng MEN typ2 hoặc typ 3. MEN (Multiple Endocrin Neoplasia) hoặc bệnh u xơ thần kinh (Von Reckinghamusen) hoặc Von Hippel- Lindau. U tế bào ưa crôm cả hai bên thượng thận thường liên quan tới hội chứng MEN do đó phải tìm hiểu tính chất gia đình ở tất cả các trường hợp u tế bào ưa crôm cả hai bên thượng thận.

2.4.**Khối u tế bào ưa crôm ngoài thượng thận:**

Khối u tế bào ưa crôm ngoài thượng thận thường có trọng lượng trung bình từ 20-40gr và đường kính <5cm. Phần lớn khối u này nằm ở trong ổ bụng trong đám hạch ở phía trên và phía sau mạc treo ruột. Khoảng 1% khối u nằm ở trong lồng ngực ở đám hạch

giao cảm cạnh cột sống. 1% khối u nằm trong bàng quang, khoảng 1% nằm ở vùng 3cổ liên quan tới các hạch giao cảm cổ hoặc các nhánh ngoài sọ của các dây thần kinh sọ thứ 9 và thứ 10.

Sự bài tiết catecholamin của khối u có thể do sự thay đổi thể tích máu hoặc hoại tử trong khối u không liên quan tới các kích thích của hệ thần kinh.

U tế bào ưa crôm bài tiết các catecholamin gồm Adrenalin, Nor - adrenalin, nhưng chủ yếu là Nor - epinephrin đơn độc.

3.LÂM SÀNG

Pheochromocytoma có thể gặp ở các lứa tuổi, nhưng thường gặp ở tuổi dưới 40, nữ nhiều hơn nam. Phần lớn các trường hợp chẩn đoán dựa vào cơn tăng huyết áp kịch phát, tăng huyết áp không đáp ứng với thuốc hạ huyết áp thông thường.

3.1.Cơn tăng huyết áp kịch phát:

Tăng huyết áp là biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất chiếm 60% các trường hợp tăng huyết áp liên tục trong đó có 30% xuất hiện cơn kịch phát . 4% các trường hợp không có tăng huyết áp hoặc chỉ tăng huyết áp khi có kích thích.

Cơn tăng huyết áp kịch phát là biểu hiện lâm sàng rất đặc hiệu của u tuỷ thượng thận, xuất hiện khoảng 50 - 60% các trường hợp , đối với các bệnh nhân thì cơn tăng huyết áp kịch phát xảy ra tương tự nhau ở giai đoạn đầu . Các cơn xảy ra lẻ tẻ hàng tuần hoặc hàng tháng mới có một cơn. Càng về sau cơn xuất hiện càng nhiều và càng nặng hơn , trong cơn kịch phát huyết áp tăng rất cao.

Cơn kịch phát thường xảy ra đột ngột, mỗi cơn kéo dài vài phút, đôi khi có thể tới hàng giờ hoặc lâu hơn. Trong cơn kịch phát bệnh nhân thường có biểu hiện đau đầu dữ dội, đánh trống ngực, ra nhiều mồ hôi, mặt tái đi, lo sợ, nhiều bệnh nhân có cảm giác sắp chết đến nơi. Đau ngực, đau bụng là triệu chứng cũng thường gặp trong cơn, có thể xuất hiện nôn, buồn nôn kèm đau bụng vùng thượng vị.

Cơn tăng huyết áp kịch phát cũng có thể xảy ra khi người bệnh thay đổi tư thế hoặc ép bụng, cúi gập người, hít vào sâu nhiều lần, vận lưng,...

3.2.Biểu hiện tim mạch:

- Thường có nhịp nhanh xoang, đôi khi nhịp chậm xoang có thể gặp ở tư thế đứng.
- Có thể xuất hiện nhịp nhanh thất hoặc trên thất.
- Đau ngực hoặc nhồi máu cơ tim không phải bệnh lý của mạch vành mà là do catecholamin gây tăng sử dụng oxy ở cơ tim và gây co thắt mạch vành gây thiếu máu cơ tim cấp dẫn tới nhồi máu cơ tim .
- Điện tâm đồ có thể thấy thay đổi đoạn ST - T, thể xuất hiện sóng U hoặc bloc nhánh.
- Suy tim do tăng huyết áp.

3.3.Triệu chứng khác:

- Các biểu hiện tăng chuyển hoá: Ra nhiều mồ hôi, giảm cân, nhiệt độ tăng nhẹ.
- Hạ huyết áp khi đứng là biểu hiện của giảm thể tích máu và giảm phản xạ thần kinh giao cảm.
- Có thể phù gai thị hoặc xuất huyết đáy mắt do tăng huyết áp.
- Xuất hiện hội chứng Raynaud.
- Khối u ở bụng to có thể gây đau, tức nặng vùng bụng.
- 50% các trường hợp có rối loạn dung nạp glucoza là do catecholamin ức chế bài tiết Insulin và tăng tạo glucose ở gan. Trường hợp này sẽ hết khi điều trị cắt bỏ u.
- Hematocrit tăng thứ phát do giảm thể tích máu.
- Hồng cầu có thể tăng do catecholamin kích thích tăng tổng hợp erythropoietin.

3.4.Pheochromocytomas trong bàng quang:

Đôi khi khối u nằm trong bàng quang . Con tăng huyết áp kịch phát có thể xảy ra khi bệnh nhân đi đại, là do bàng quang co bóp kích thích vào khối u gây tăng bài tiết catecholamin. Khối u nằm trong bàng quang thường nhỏ nhưng cũng có thể gây triệu chứng bệnh Pheochromocytomas điển hình mặc dù vậy nồng độ catecholamin niệu bình thường. Thường xuất hiện hồng cầu trong nước tiểu (50%), có thể phát hiện khối u khi soi bàng quang.

3.5. Sự tương tác của thuốc

Một số thuốc có thể gây xuất hiện cơn tăng huyết áp kịch phát ở bệnh nhân bị u tế bào ưa crôm. Như: Histamin, ACTH, Saralasin, glucagon các thuốc trên có tác dụng kích thích giải phóng catecholamin trực tiếp từ khối u . Một số amin giống chất hoạt động thần kinh giao cảm có tác dụng trực tiếp như Methyldopa có thể gây giải phóng catecholamin và tăng tác dụng sinh học của catecholamin dự trữ ở các đầu mút thần kinh. Guanethidine làm tăng tác dụng sinh học của catecholamin trong tuần hoàn.

3.6. Các bệnh phối hợp với Pheochromocytomas:

Pheochromocytomas có thể phối hợp với bệnh ung thư tuỷ tuyến giáp trạng hội chứng MEN type II hoặc type III. Phối hợp với cường cận giáp trong MEN type I Bệnh khởi sau khi cắt bỏ khối u.

- Phối hợp với u xơ thần kinh
- Phối hợp với bệnh Von hippel - Lindaw; chiếm 10 - 25%, chỉ phát hiện được khi mổ tử thi
- Phối hợp với sỏi mật 15 - 20%
- Hiếm khi phối hợp với hội chứng Cushing, nếu có thường là hội chứng ACTH ngoại sinh.

4. XÉT NGHIỆM

4.1. Xét nghiệm đặc hiệu:

- Catecholamin huyết >2000Pg/ml. Tuy nhiên có tới 1/3 bệnh nhân có Catecholamin huyết bình thường. Một số thuốc làm thay đổi kết quả xét nghiệm như: Clonidine, thuốc chẹn α , β giao cảm...

- Catecholamin tự do nước tiểu >250 μ g/24h (bình thường 100 - 150 μ g/24h)

- Epinephrin nước tiểu >50 μ g/24h

Các xét nghiệm Catecholamin niệu có thể dương tính giả do bệnh nhân dùng các chế phẩm Catecholamin ngoại sinh như: Methyldopa, Levodopa và clonidine. Các loại amin giao cảm khác cũng có tác dụng kích thích tăng bài tiết Catecholamin.

Các bệnh có thể tạo ra kết quả dương tính giả như : hạ đường huyết, các bệnh của hệ thần kinh trung ương. Do đó các yếu tố gây dương tính giả cho xét nghiệm phải được loại bỏ trước hai tuần

- VMA niệu (Vanil Mandelic Acid) và các sản phẩm chuyển hoá khác:

- VMA >5,5 μ g/mg creatinin

- Metanephrin >2,2 μ g/mg creatinin.

Các chất làm tăng VMA niệu như carbidopa và giảm VMA như propranolol và chất làm tăng metanephrin như propranolol.

4.2. Các xét nghiệm khác:

- Rối loạn dung nạp glucose: Gặp trên 50% bệnh nhân, có thể có tăng đường huyết, đường niệu.

- T_3 , T_4 , TSH bình thường.

4.3. Các nghiệm pháp chẩn đoán:

Ngày nay ít được áp dụng vì tính nguy hiểm của nó có thể gây cơn tăng huyết áp kịch phát .

-Nghiệm pháp glucagon: thường dùng cho bệnh nhân có nồng độ catecholamin huyết từ 1000-1500 Pg/ml . Ở bệnh nhân bị pheochromocytoma , sau tiêm glucogon , catecholamin huyết tăng lên.

- Nghiệm pháp phentolamin: liều 0,5 mg sẽ làm giảm huyết áp từ 25-35 mmHg, trong vòng 2 phút và kéo dài 10-15 phút nhưng sau đó huyết áp sẽ tăng vọt lên gây nguy hiểm cho bệnh nhân.

4.4.Thăm dò hình thể khối u:

- CT - scanner ổ bụng, ngực có thể phát hiện khối u >1 cm
- Chụp động mạch ổ bụng để phát hiện khối u ngoài thận sẽ phát hiện ra khối u được cung cấp bởi nhiều mạch máu.
- Ghi xạ hình bằng I¹³¹ MIBG (I¹³¹ - Metaiodobenzylguanidin)

5.CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- Chẩn đoán phân biệt với tất cả các trường hợp nguyên nhân tăng huyết áp ở người trẻ và có biểu hiện tăng chuyển hoá.
- Cần phân biệt với nguyên nhân đau ngực, đau bụng kèm theo xanh tái và ra nhiều mồ hôi.
- Tăng huyết áp do bệnh lý thận :mạch máu thận, bệnh cầu thận ...
- Viêm cơ tim .
- Cơn tăng porphyrin cấp
- Sử dụng cocain, amphetamin, clonidine.
- Dùng thức ăn có chứa tyramin ở bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế MAO.

6.CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

- Bệnh nhân trẻ, có cơn tăng huyết áp kịch phát, bệnh xảy ra đột ngột, tái đi tái lại nhiều lần.
- Trong cơn có biểu hiện đau đầu dữ dội, vã mồ hôi, mặt tái đi, đánh trống ngực, đau ngực, đau bụng.
- Rối loạn dung nạp glucose.
- Catecholamin huyết > 2000Pg/ml
- VMA niệu > 5,5µg/mg creatinin
- Catecholamin niệu > 250µg/24 giờ.

7. BIẾN CHỨNG

Có thể gặp tất cả các biến chứng của tăng huyết áp.

- Trong cơn tăng huyết áp kịch phát, bệnh nhân có thể mù đột ngột, xuất huyết não, suy tim cấp, nhồi máu cơ tim, cơn đặc biệt xuất hiện khi thay đổi tư thế, vận người đột ngột hoặc phẫu thuật khối u.

- Tụt huyết áp đột ngột gây truy tim mạch tử vong.
- Sau điều trị mà huyết áp không lên được phải nghĩ tới suy thận cấp hoặc nhồi máu cơ tim, các biến chứng này có thể tránh được nếu được chuẩn bị trước và trong phẫu thuật bằng thuốc ức chế Catecholamin như phenoxybenzamin và labetalol.

- Tụt huyết áp và truy mạch có thể do nhồi máu hoặc xuất huyết trong khối u. Những trường hợp này phải mổ lấy khối u cấp cứu.

- Biến chứng của nghiệm pháp chẩn và phẫu thuật có thể dẫn tới tử vong, vì vậy không được làm thử nghiệm và phẫu thuật khi chưa điều trị huyết áp tốt bằng ức chế α (phenoxybenzamin).

8. ĐIỀU TRỊ

8.1. Trước phẫu thuật:

Tất cả các trường hợp pheochromocytoma đều phải điều trị bằng thuốc chẹn α giao cảm, khi đã kiểm soát được huyết áp mới tiến hành phẫu thuật khối u. Các loại thuốc thường áp dụng điều trị trước phẫu thuật như:

- Phenoxybenzamin: Lần đầu điều trị khởi đầu 10mg/12giờ/ngày, tăng dần liều lượng từ 10 - 20mg ở những ngày tiếp theo cho tới khi kiểm soát tốt huyết áp và không xuất hiện cơn tăng huyết áp kịch phát. Liều điều trị trung bình 40 - 80mg/ngày, đa số bệnh nhân kiểm soát tốt huyết áp, cá biệt có bệnh nhân phải dùng tới 200mg mới kiểm soát được huyết áp. Phải điều trị ít nhất 10 - 14 ngày trước phẫu thuật. Có thể cho chế độ ăn muối tự do và phối hợp với thuốc ức chế thụ thể α để duy trì thể tích huyết. Có thể điều trị cơn tăng huyết áp kịch phát bằng phentolamin tiêm tĩnh mạch trước khi phenoxybenzamin có tác dụng.

- Prazosin: loại thuốc có tác dụng đối kháng chọn lọc α_1 liều điều trị 1,5 - 2,5 mg/6giờ/lần/24giờ, có thể tăng dần liều kiểm soát tốt huyết áp và cơn kịch phát.

- Nitroprussid: là thuốc điều trị tăng huyết áp cũng được áp dụng.

- Thuốc chẹn β giao cảm: chỉ dùng khi thuốc chẹn α giao cảm đã có tác dụng. Khi xuất hiện cơn nhịp nhanh hoặc ngoại tâm thu và các rối loạn nhịp khác, liều lượng 10mg propranolol chừng 3 - 4 lần /ngày, khi điện tâm đồ trở về bình thường thì nên ngừng thuốc.

- Metyrosin: Là chất có tác dụng ức chế tổng hợp catecholamin, có tác dụng tốt ở trường hợp tăng huyết áp ác tính và những trường hợp pheochromocytoma đau không mổ được. Liều lượng 250mg/4lần/ngày. Có thể tăng dần liều từ 250 - 500mg/ngày.

8.2. Trong và sau phẫu thuật:

- Nếu bệnh nhân được điều trị trước phẫu thuật tốt sẽ ảnh hưởng tốt đến kết quả phẫu thuật.

- Mặc dù bệnh nhân được phẫu thuật tại các trung tâm phẫu thuật gây mê tốt, phẫu thuật viên có kinh nghiệm, hậu phẫu tốt, tỷ lệ tử vong vẫn cao 2 - 3%.

- Trong quá trình phẫu thuật phải theo dõi liên tục điện tim, huyết áp, áp lực tĩnh mạch trung tâm, những trường hợp bị tụt huyết áp sau phẫu thuật thường đáp ứng tốt với bù nước và điện giải hơn là dùng thuốc co mạch.

- Trong phẫu thuật: giai đoạn gây mê, rạch bụng, bộc lộ khối u và kẹp mạch máu là giai đoạn dễ xuất hiện cơn tăng huyết áp kịch phát. Khi cơn tăng huyết áp kịch phát xuất hiện có thể tiêm phentolamin tĩnh mạch, nếu có cơn nhịp nhanh hoặc ngoại tâm thu thì dùng thuốc chẹn β giao cảm (propranolol).

- Đối với u tuỷ thượng thận ở phụ nữ có thai, thường gây sảy thai sớm do cơn tăng huyết áp kịch phát hoặc do phẫu thuật khối u. Để cứu mẹ nên dùng phenoxybenzamin và phẫu thuật khối u. Đối với những trường hợp thai to thì điều trị nội khoa tích cực để chờ mổ đẻ khi thai đủ tháng và kết hợp cắt u.

- Đối với những trường hợp ung thư đã có di căn tại chỗ hoặc đi xa, lấy khối u rất khó khăn, có thể dùng metyrosin phối hợp với thuốc chẹn β giao cảm. Có thể dùng thuốc chống ung thư hoặc dùng liều cao I^{131} - Meta Iodo Benzyl Guanidin).

9. TIÊN LƯỢNG

- Tiên lượng phụ thuộc vào trường hợp được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời.

- Trường hợp ung thư tiên lượng rất xấu khi đã có di căn.
- Điều trị cắt bỏ u khi bệnh nhân chưa có biến chứng trầm trọng về tim mạch, thận, mắt do tăng huyết áp.
- Trường hợp mổ lấy u có kết quả tốt >5 năm khoảng 95%. Khoảng <10% tái phát. Nồng độ catecholamin huyết trở về bình thường sau 1 tuần phẫu thuật.
- Khoảng 3/4 trường hợp sau phẫu thuật huyết áp trở về bình thường.
- Trước khi có thuốc điều trị chẹn α và β giao cảm. Tỷ lệ tử vong khi phẫu thuật khối u >30%, ngày nay nhờ có sự phát triển của gây mê hồi sức, phẫu thuật viên có kinh nghiệm và điều trị chuẩn bị trước mổ tốt tỷ lệ tử vong giảm nhiều, nhưng vẫn còn \approx 3%.
- Khoảng 1/4 trường hợp sau điều trị phẫu thuật khối u, vẫn còn tăng huyết áp có thể do tổn thương mạch máu do catecholamin kéo dài hoặc bệnh nhân có tăng huyết áp vô căn phối hợp, những trường hợp này nên phối hợp với thuốc hạ huyết áp thông thường.