

TỔNG QUAN VỀ U TUYẾN THƯỢNG THẬN THƯỜNG GẶP

ThS. Lê Thị Vân Anh

Khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu, BV Bạch Mai.

Tuyến thượng thận (TTT) được Batholomus Eustachius mô tả năm 1563 gồm hai tuyến hình chữ V lật ngược nằm phía trên hai thận.

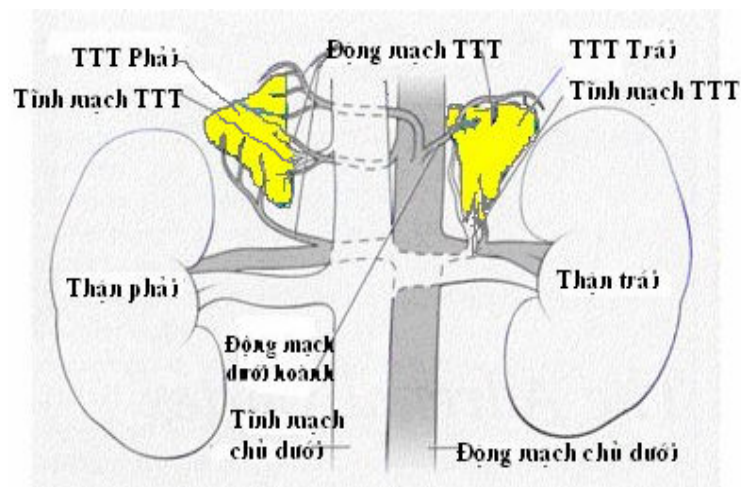
1.1. Phôi thai học

Thời kỳ phát triển bào thai, vỏ và tuỷ thượng thận có nguồn gốc khác nhau. Vỏ thượng thận có nguồn gốc từ lá thai giữa, trở thành cơ quan riêng biệt vào tháng thứ hai của bào thai. Tuỷ thượng thận bắt nguồn từ bờ máng thần kinh, dọc theo đường lưng xuất hiện những đám mô thần kinh gọi là mào hạch. Mào hạch là nguồn gốc những tế bào của hạch giao cảm thuộc hệ thần kinh thực vật, của phó hạch, trong số đó có tuỷ thượng thận.

1.2. Giải phẫu

1.2.1. Hình thể ngoài

Tuyến thượng thận giống như một hình tháp, nằm phía trên hai thận, màu vàng nhạt, bề mặt không đều. Mỗi tuyến nặng khoảng 4gam, chiều dài 4 - 6cm, chiều rộng 2 - 3cm, bề dày 3 - 8mm.



Hình 1: Vị trí và mạch máu của hai tuyến thượng thận

1.2.2. Cấu tạo

Tuyến thượng thận được cấu tạo bởi hai phần: phần vỏ và phần tuỷ.

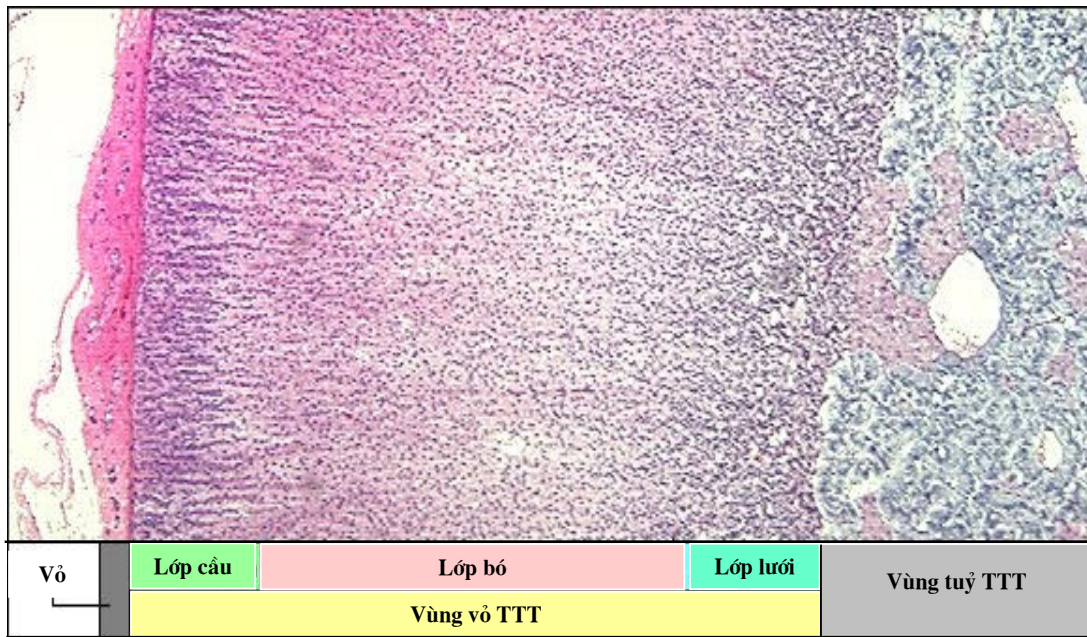
Phần vỏ chiếm khoảng 90% trọng lượng tuyến được cấu tạo bởi ba lớp: lớp cầu, lớp bó, lớp lưới.

Lớp cầu: là lớp tế bào rất mỏng, nằm ở vùng ngoài của tuyến, tiết các hormon chuyển hoá muối nước, đại diện là aldosteron.

Lớp bó: nằm ở giữa, dày nhất, chủ yếu tiết cortisol.

Lớp lưới: nằm sát phía trong giáp với vùng tủy, tiết androgen là chủ yếu.

Phần tủy nằm ở trung tâm của tuyến, chiếm khoảng 10% trọng lượng tuyến, được cấu tạo bởi các tế bào đa giác bố trí thành dây có mắt lưới rộng bào tương có phản ứng ưa crôm dương tính nên còn gọi là các tế bào ưa crôm, các tế bào này chế tiết các catecholamin. Ngoài ra, tủy thượng thận còn gồm những tế bào hạch giao cảm kích thước không đều, rải rác hợp thành đám nhỏ, cũng chế tiết catecholamin, những hormon này có tác dụng giống tác dụng của hệ thần kinh giao cảm.



Hình 2: Cấu tạo mô học của tuyến thượng thận

1.2.3. Phân bố mạch máu và thần kinh

Động mạch: Tuyến thượng thận được nuôi dưỡng bởi ba động mạch thượng thận trên, giữa, dưới nối tiếp nhau tạo nên một mạng lưới mạch cho ra các nhánh ngấn vào vùng vỏ tuyến, nhánh dài vào vùng tủy tuyến.

Tĩnh mạch: Quan trọng nhất là hai tĩnh mạch thượng thận chính gọi là tĩnh mạch trung tâm.

Bạch huyết và thần kinh: Bạch huyết được tạo nên bởi hai mạng, đổ vào hệ thống hạch xung quanh động - tĩnh mạch chủ. Thần kinh TTT xuất phát từ thần kinh tạng bé, thần kinh X phải và những hạch bán nguyệt.

1.3. Quá trình tổng hợp, chuyển hoá và tác dụng của hormon TTT

Tuyến thượng thận là một tuyến tuy nhỏ nhưng rất quan trọng, được coi là tuyến sinh mạng. Hoạt động chức năng của TTT chia theo cấu trúc.

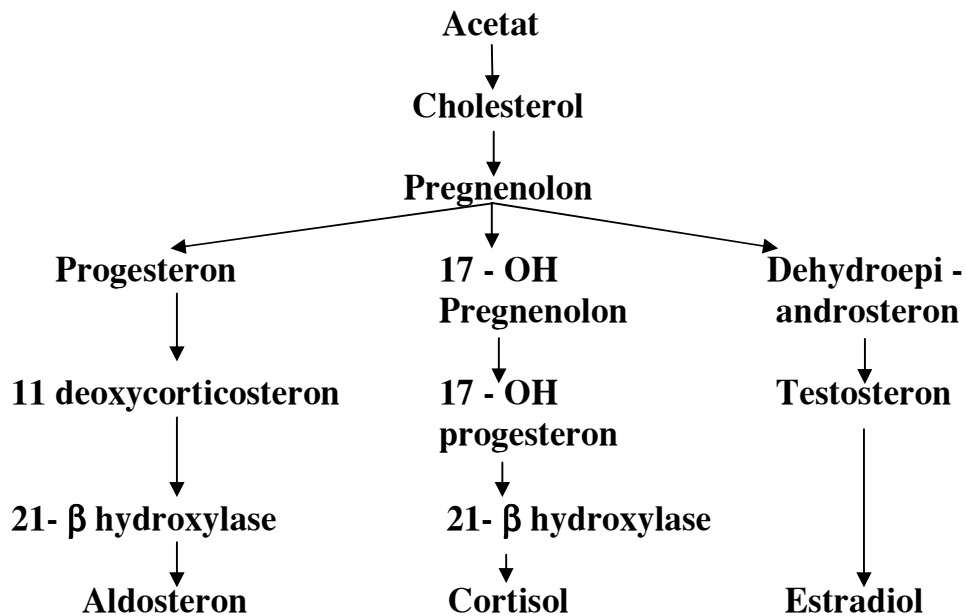
1.3.1. Vỏ thượng thận: Dựa vào cấu tạo và tác dụng chính, các hormon vỏ TTT được chia thành 3 nhóm

1.3.1.1. Nhóm hormon chuyển hoá hữu cơ glucocorticoid

* **Cấu tạo:** Nhóm hormon này gồm

- Cortisol (hydrocortison): tác dụng rất mạnh, chiếm 95% tổng hoạt tính.
- Cortisone: là một dẫn chất được hình thành từ cortisol.
- Cortisosteron: tác dụng yếu hơn, chiếm 4% tổng hoạt tính.

* **Quá trình tổng hợp:** Các hormon vỏ thượng thận được tổng hợp từ những mẫu acetat theo con đường cholesterol, qua chặng trung gian là pregnenolon và progesteron rồi được hydroxyl hoá ở một vài vị trí để tạo thành các hormon



Hình 3: Tổng hợp hormon vỏ thượng thận

Cortisol được tiết ra hàng ngày khoảng 15 - 30mg (40 - 80 μ mol/l) theo nhịp ngày đêm. Trong máu, 80% cortisol gắn với α - globulin transcortin, 10% gắn với albumin, 10% còn lại ở trạng thái tự do có hoạt tính sinh học. Ở mô đích, cortisol tác dụng và bị phá hủy trong vòng 1 - 2 giờ, bị thoái hoá chủ yếu ở gan, 25% bài tiết qua mật theo phân ra ngoài, 75% lượng còn lại thải qua nước tiểu.

* **Điều hoà bài tiết:** Điều hoà bài tiết cortisol là điều hoà ngược âm tính. Khi TTT tiết nhiều cortisol, nồng độ cortisol máu cao sẽ ức chế tuyến yên bài tiết ACTH, ức chế vùng dưới đồi tiết CRH và ngược lại.

* **Tác dụng của glucocorticoid**

· Tác dụng lên chuyển hoá glucid: tăng tạo đường mới ở gan, tăng tổng hợp glycogen ở gan, giảm tiêu thụ glucose ở tế bào. Trường hợp cortisol được bài tiết quá nhiều có thể biểu hiện tăng đường huyết và đái tháo đường.

- Tác dụng lên chuyển hoá protein: tăng thoái hoá protein ở hầu hết các tế bào, tăng huy động các axit amin từ cơ vào gan để tổng hợp glucose, giảm sinh tổng hợp, do đó giảm dự trữ protein của tất cả các tế bào trừ tế bào gan.

- Tác dụng lên chuyển hoá lipid: tăng thoái hoá mỡ ở các mô mỡ, tăng nồng độ axit béo tự do trong máu, tăng oxy hoá axit béo ở mô. Trường hợp cortisol được bài tiết quá nhiều lại làm tăng lắng đọng mỡ và rối loạn phân bố mỡ trong cơ thể, khi đó, mỡ thường ứ đọng ở mặt, bụng, ngực.

- Ngoài ra, cortisol còn có nhiều tác dụng khác như: chống stress, chống viêm, chống dị ứng, tác dụng lên tế bào máu, hệ thống miễn dịch, hệ thống cơ xương khớp và các tuyến nội tiết khác.

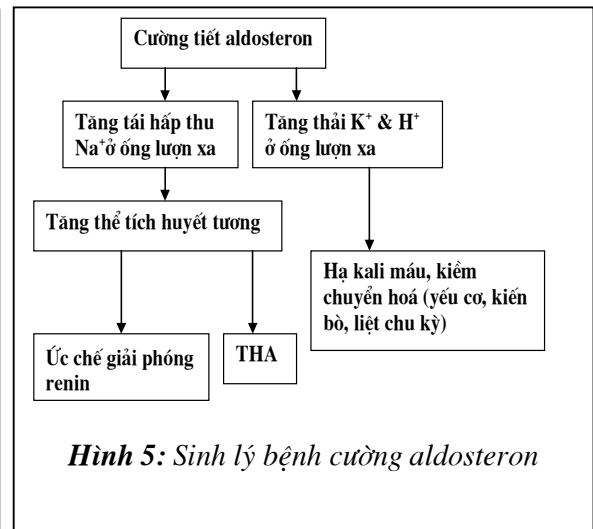
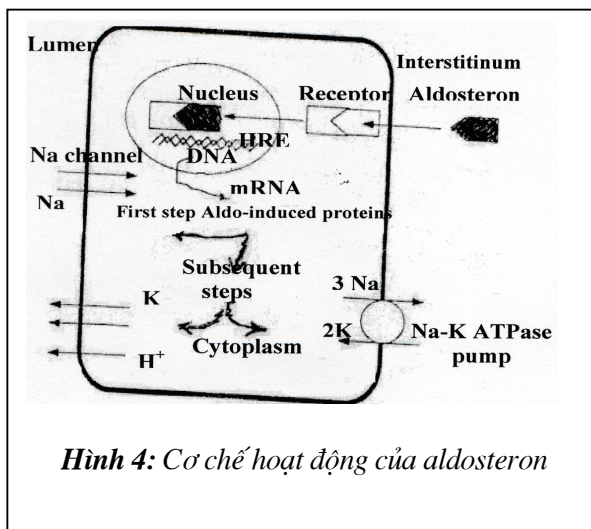
1.3.1.2. Nhóm hormon chuyển hoá muối nước

Nhóm này được đại diện là aldosteron.

Aldosteron chỉ được sản xuất ở vùng cầu, ảnh hưởng chủ yếu của hệ thống renin - angiotensin và các yếu tố khác: natri, kali, ACTH và dopamin.

Trong máu, aldosteron chủ yếu gắn với albumin. Aldosteron tự do chiếm 30 - 50% nồng độ của aldosteron toàn phần trong huyết tương, thời gian bán hủy tương đối ngắn khoảng 15 - 20 phút.

Aldosteron được chuyển hoá thành tetrahydroaldosteron ở gan và thải qua thận, một lượng nhỏ được thải trong nước tiểu ở dạng tự do và thành phần này có thể đo được.



Tác dụng sớm của aldosteron là trên kênh natri và ở phần đỉnh của ống góp, phần xa của ống lượn, làm tăng hấp thu natri dẫn tới tăng điện tích âm trong lòng ống do đó tăng thải kali từ tế bào vào trong lòng ống thận gây giảm kali máu.

Natri tái hấp thu được đưa từ lòng ống thận vào trong dịch gian bào, vào mao mạch thận, nước di chuyển thụ động theo natri làm tăng thể tích dịch ngoại bào gây tăng huyết áp (THA) động mạch. Nếu nồng độ aldosteron tăng cao có thể làm tăng thể tích dịch ngoại bào từ 5 - 10% và THA động mạch từ 15 - 25mmHg.

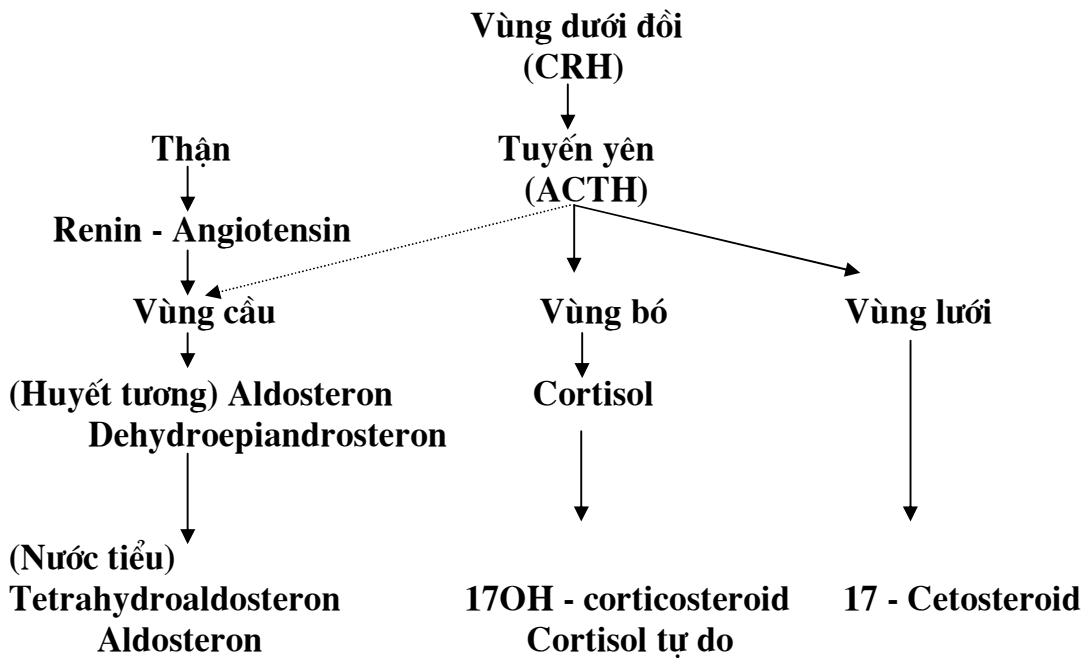
Do nồng độ ion H^+ ở lòng ống thận lớn hơn trong tế bào, nên ion H^+ được bài tiết chủ động, mất ion H^+ gây nên kiềm chuyển hoá.

Sự điều hoà bài tiết aldosteron liên quan chặt chẽ với điều hoà nồng độ các chất điện giải, thể tích dịch ngoại bào, thể tích máu và huyết áp (HA) động mạch.

Mặc dù, aldosteron do vỏ TTT bài tiết nhưng điều hoà bài tiết hormon này hầu như không liên quan tới ACTH. Ba yếu tố chủ yếu tham gia điều hoà bài tiết aldosteron: nồng độ ion kali, nồng độ ion natri và hệ thống renin - angiotensin.

1.3.1.3. Nhóm hormon sinh dục

Hoạt tính sinh học của androgen có nguồn gốc từ vỏ thượng thận rất ít, chúng chỉ hoạt động như những tiền chất để chuyển thành dạng hormon hoạt động trong tuần hoàn như testosterone và dihydrotestosterone. Sự bài tiết quá mức androgen của vỏ TTT không gây ra biểu hiện lâm sàng ở nam giới trưởng thành nhưng ở nữ giới lại gây hiện tượng nam hoá.



Hình 6: Tổng hợp, chuyển hoá và điều hoà bài tiết hormon vỏ thượng thận

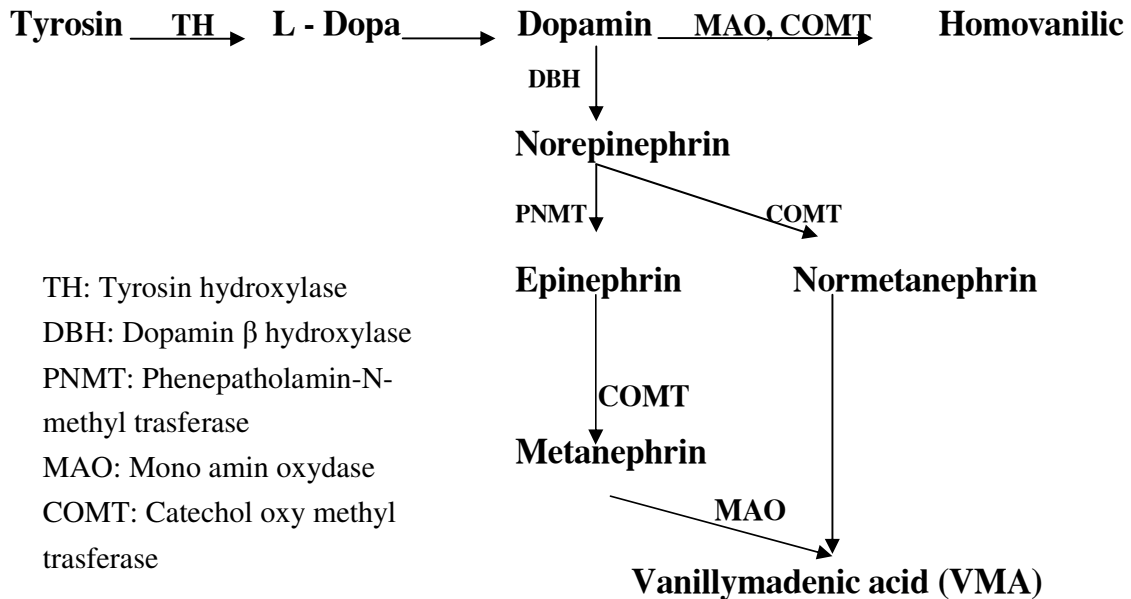
1.3.2. Tủy thượng thận

1.3.2.1. Quá trình sinh tổng hợp và chuyển hoá

Tủy thượng thận tiết ra các hormon dopamin, epinephrin và norepinephrin (gọi chung là catecholamin) được tổng hợp từ một axit amin L - tyrosin có trong thức ăn, quá trình này diễn ra sau một loạt các phản ứng.

Sau khi được tổng hợp, một phần catecholamin sẽ được kết hợp với ATP hoặc với một dạng protein hoà tan để trở thành dạng không hoạt tính, không bị các enzym phá hủy, lưu lại trong các

“kho dự trữ”. Sau khi được giải phóng, một phần tác dụng ở các receptor trước và sau sinap, một phần chuyển vào máu để tác dụng ở xa rồi bị giáng hoá, phần còn lại bị thu hồi hoặc mất hoạt tính ở bào tương.



Hình 7: Tổng hợp và chuyển hoá của các catecholamin

1.3.2.2. Tác dụng sinh học

Epinephrin và norepinephrin trong máu khi được đưa đến các cơ quan đích chúng gây ra tác dụng hầu như giống tác dụng của hệ thần kinh giao cảm nhưng thời gian tác dụng dài hơn do thải trừ chậm hơn.

Khi đến tế bào đích, bước đầu tiên là gắn với receptor trên màng tế bào đích. Tại mô đích có hai loại receptor tiếp nhận epinephrin và norepinephrin.

* Alpha (α) - Adrenergic receptor

- α_1 : Gây co mạch, giãn cơ trơn ở ruột, co bàng quang, giãn đồng tử.
- α_2 : Làm giảm tiết norepinephrin trước synap, ngưng kết tiểu cầu, co mạch, giảm bài tiết insulin.

* Beta (β) - Adrenergic receptor

- β_1 : Làm tăng nhịp tim và co bóp cơ tim, tăng ly giải lipid, tăng bài tiết renin.
- β_2 : Làm giãn mạch, giãn phế quản, tăng ly giải glycogen.
- β_3 : Làm tăng ly giải lipid, tăng tạo nhiệt ở mô mỡ.

Norepinephrin kích thích chủ yếu lên alpha receptor, tác dụng của nó lên beta receptor rất yếu, còn epinephrin lại kích thích cả alpha và beta receptor với hiệu quả tương đương.

Dopamin chủ yếu tác dụng ở thần kinh trung ương, thận và một số tạng trên các receptor đặc hiệu gọi là các receptor dopaminergic (receptor delta). Có 2 loại receptor delta (Δ).

+ $\Delta 1$: kích thích hệ thống adenyl cyclase sau sinap.

+ $\Delta 2$: thấy ở tuyến yên, ức chế hình thành AMP vòng, mở kênh kali, giảm dòng canxi đi vào tế bào.

- Hormon tuyến thượng thận tác dụng lên cơ tim, mạch máu, cơ trơn do đó ảnh hưởng tới HA cơ thể.

- Tác dụng gây tăng đường huyết do ức chế tiết insulin do vậy nhiều trường hợp u tuyến thượng thận có đái tháo đường.

- Ngoài ra, tác dụng co lách làm tăng số lượng tế bào máu, tăng bạch cầu đa nhân, kích thích tiết renin và hormon tuyến cận giáp...

Trong máu người bình thường, epinephrin chiếm khoảng 80% và 20% là norepinephrin, hai hormon được bài tiết ít nhưng trong tình trạng stress, lạnh, giảm đường huyết, giảm huyết áp... TTT lại tăng bài tiết cả hai hormon này.

1.4. Bệnh lý do u tuyến thượng thận gây ra

Theo Bruce M. Wenig, u TTT có nhiều loại và được phân loại mô bệnh học như sau:

A. Các khối u có nguồn gốc từ vỏ TTT

- U tuyến vỏ thượng thận
- Ung thư biểu mô tuyến vỏ thượng thận

B. Các khối u có nguồn gốc từ tủy TTT

- Quá sản vùng vỏ và vùng tủy TTT
- U tủy thượng thận
- U nguyên bào thần kinh và u tế bào hạch thần kinh
- U hạch thần kinh
- Các bệnh phối hợp
- Ung thư hắc tố nguyên phát

C. Các khối u khác và các tổn thương giống u

- U hạch thượng thận ác tính
- U mỡ tủy bào
- U đa u tuyến
- U máu thượng thận
- Sarcom mạch thượng thận
- U vỏ thần kinh
- Ung thư thượng thận di căn
- Các khối u hiếm gặp khác (u cơ trơn...)

Do tỷ lệ của từng loại u TTT là nhỏ, trong phần tổng quan này, chúng tôi giới thiệu bệnh lý của một số u TTT thường gặp.

1.4.1. U vỏ thượng thận tăng tiết cortisol (Hội chứng Cushing do u TTT)

Hội chứng (HC) Cushing lần đầu tiên được bác sỹ ngoại khoa Harvey Cushing mô tả năm 1912 khi quan sát biểu hiện lâm sàng và kết quả mổ tử thi một bệnh nhân (BN) nữ có u của tế bào thùy trước tuyến yên bị quá sản tuyến thượng thận, từ đó bệnh này mang tên ông: bệnh Cushing.

Năm 1938 Lawrence công bố kết quả nghiên cứu 4 BN có biểu hiện lâm sàng bệnh Cushing nhưng không có u tuyến yên chỉ có u TTT đơn thuần. Để phân biệt với bệnh Cushing do u tuyến yên, ông gọi là HC Cushing.

Sau đó, nhiều tác giả đã công bố một loạt các bệnh có biểu hiện của HC Cushing. Nguyên nhân của HC Cushing được phân loại theo Williams.

A. Hội chứng Cushing phụ thuộc ACTH (Bệnh Cushing)

- Khối u tuyến yên tiết ACTH

Macroadenom và microadenom tuyến yên

U không xác định

- Khối u ngoài tuyến yên bài tiết ACTH (HC Cushing cận ung thư) hoặc khối u tiết CRH như: ung thư phổi, vú, tuyến tiền liệt, gan, cổ tử cung.

B. Hội chứng Cushing không phụ thuộc ACTH (Hội chứng Cushing)

- U lành tính tuyến vỏ thượng thận (Adenom)

- Ung thư biểu mô tuyến vỏ thượng thận (Carcinom)

- U dạng nốt vỏ thượng thận

C. Hội chứng Cushing do dùng thuốc ACTH hoặc glucocorticoid.

David C.Aron có cách phân loại khác chia HC Cushing làm 2 nhóm: HC Cushing phụ thuộc ACTH và HC Cushing không phụ thuộc ACTH.

HC Cushing phụ thuộc ACTH thường gặp nhất gồm bệnh Cushing (do u tuyến yên) chiếm 70% các trường hợp và HC Cushing do u lạc chỗ tiết ACTH khoảng 20%. Nhóm này có đặc điểm tăng tiết ACTH dẫn tới tăng sản lớp bó và lớp lưới của vỏ TTT gây tăng tiết cortisol và androgen.

HC Cushing không phụ thuộc ACTH gặp 10% gồm u vỏ TTT nguyên phát (adenom hoặc carcinom) và tăng sản TTT dạng nốt gây tăng tiết cortisol quá mức, sự tăng tiết ức chế bài tiết ACTH của tuyến yên.

Chẩn đoán HC Cushing do u vỏ TTT dựa trên các dấu hiệu lâm sàng, xét nghiệm sinh hoá, các nghiệm pháp chẩn đoán và chẩn đoán hình ảnh.

** Triệu chứng lâm sàng*

Biểu hiện lâm sàng của HC Cushing phản ánh tác dụng sinh học của quá trình tiết hormon của vỏ TTT gây ảnh hưởng rất nhiều tới tổ chức và hệ thống cơ quan của cơ thể như: hình thể, tâm - thần kinh, hành vi, tổ chức da, tổ chức mỡ, hệ thống cơ xương...

- Bệnh thường gặp ở nữ 20 - 40 tuổi, tỷ lệ nam/ nữ thường là 1/ 8.

- Thay đổi hình thể và béo là triệu chứng hay gặp nhất, đây là biểu hiện lâm sàng sớm, BN thường phân nản sự tăng cân nhanh trong thời gian ngắn. Béo trung tâm là chính, tổ chức mỡ tập trung chủ yếu ở hố thượng đòn, cổ, ngực, bụng, mặt, sau gáy tạo nên triệu chứng cổ trâu và mặt tròn như mặt trăng. Trái lại, đầu chi nhỏ yếu so với thân mình.

- Hiện tượng đỏ da và da mỏng rất thường gặp do mất tổ chức liên kết, sợi chun và sợi tạo keo của tổ chức dưới da kết hợp với hiện tượng dẫn mạch dưới da gây đỏ da ở mặt, trên da rất dễ bị thâm tím khi va chạm, vết rạn da có đặc điểm lõm, rộng khoảng 1 - 2cm có màu đỏ. Vết rạn da thường gặp ở mặt trong đùi, mông, bụng dưới, nếp lằn vú, khoeo, nặng có thể có vết rạn da toàn thân. Đây là triệu chứng lâm sàng rất đặc hiệu của HC Cushing. Ở BN có HC Cushing, do tác dụng ức chế miễn dịch của cortisol máu tăng cao, các vết thương trên da rất khó liền, các vết mổ đôi khi hở miệng hoặc bị nhiễm khuẩn, BN dễ bị nhiễm khuẩn da và niêm mạc.

- Rậm lông thường kèm theo trứng cá, tăng tuyến bã ở da, xuất hiện chủ yếu ở nữ do tăng tiết androgen, có thể gặp mọc lông tơ ở mặt, ở cổ ngực và tay chân.

- Thay đổi hành vi và cảm xúc của BN bị ảnh hưởng bởi quá tiết cortisol, thay đổi tùy theo nhân cách từng BN: tâm trạng bị ức chế, ít nói cười, giảm khả năng nhận thức và trí nhớ, bộ mặt đờ đẫn, mất ngủ, giảm tình dục, đôi khi có biểu hiện hưng cảm và sảng khoái. Một số trường hợp biểu hiện trầm cảm nặng nếu không điều trị kịp thời có thể dẫn tới tử vong.

- THA chiếm > 80% các trường hợp có HC Cushing, THA cả tối đa và tối thiểu đi kèm với các biến chứng: suy tim, bệnh mạch vành, biến chứng thận, mắt, não góp phần làm bệnh nặng thêm và có thể tử vong nếu không điều trị.

- BN nữ thường bị rối loạn kinh nguyệt, mất kinh, vô kinh.

- Loãng xương do giảm hấp thu canxi ở ruột dẫn tới giảm canxi huyết thanh, do đó hormon cận giáp sẽ tăng làm tiêu hủy xương để duy trì nồng độ canxi huyết thanh ở mức bình thường. BN thường bị đau xương như cột sống, xương dài không đỡ khi nằm nghỉ, có thể gãy xương tự phát hoặc xẹp cột sống gây gù vẹo.

- BN có thể bị yếu và teo cơ do giảm tổng hợp protein và giảm kali trong tế bào, liệt chu kỳ do hạ kali máu ít gặp.

- Đái tháo đường ít gặp, có thể gặp biểu hiện rối loạn dung nạp glucose qua nghiệm pháp tăng đường máu, khỏi khi điều trị HC Cushing.

* *Xét nghiệm sinh hoá*

- Định lượng cortisol máu: Bình thường, cortisol máu được bài tiết theo nhịp ngày đêm, cao nhất vào lúc 8 giờ sáng (80 - 550nmol/l, trung bình 275,9 - 331,1nmol/l) giá trị này giảm còn một nửa vào 16 giờ, thấp nhất vào 23 giờ (< 80nmol/l). Nhịp tiết và nồng độ cortisol thay đổi ở BN có bệnh khác kèm theo, phẫu thuật, chấn thương, stress tâm lý, uống rượu, các rối loạn của hệ thần kinh trung ương hay trong HC Cushing. Các bệnh lý gan, thận... làm rối loạn chuyển hoá của cortisol, nồng độ cortisol có thể tăng tới 1655nmol/l. Theo Andrew Krentz, Drew Provan nồng độ cortisol trong máu tăng ở thời điểm 23 giờ đêm đến 1 giờ sáng là biểu hiện của mất nhịp ngày đêm và xét nghiệm này được coi là một trong những xét nghiệm rất có giá trị để chẩn đoán HC Cushing.

- Định lượng cortisol trong nước bọt: Cortisol tự do khuếch tán từ trong máu vào tuyến nước bọt phụ thuộc vào tốc độ của dòng nước bọt. Do vậy, đã có nhiều nghiên cứu về vấn đề này, một số nghiên cứu cho rằng định lượng cortisol trong nước bọt có tác dụng nhất định trong đánh giá nhịp tiết cortisol và xét nghiệm này được làm để đánh giá rối loạn sinh hoá sớm nhất của HC Cushing. Người bình thường cortisol trong nước bọt từ 6 - 32nmol/l vào buổi sáng, 5 - 18nmol/l vào buổi chiều, lượng cortisol giảm còn 2 - 4nmol/l vào 20 giờ. Tuy nhiên, xét nghiệm trên có nhiều yếu tố ảnh hưởng tới kết quả, do vậy ít được áp dụng trên lâm sàng.

- Định lượng cortisol tự do trong nước tiểu 24 giờ: Bình thường cortisol tự do trong máu bài tiết qua nước tiểu. Do vậy, lượng cortisol tự do trong nước tiểu 24 giờ phản ánh lượng cortisol tự do trong máu. Xét nghiệm được xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp, giá trị bình thường từ 50 - 330nmol/24giờ. Xét nghiệm này có độ chính xác và độ đặc hiệu cao được sử dụng để sàng lọc các BN có HC Cushing vì nó phản ánh tăng lượng cortisol tự do trong máu ngay cả khi lượng cortisol gắn với globulin trở nên bão hoà.

- Định lượng 17 hydroxy corticosteroids và cetosteroid trong nước tiểu 24 giờ. Nhiều năm trước, để chẩn đoán HC Cushing phải dựa vào định lượng một số chất chuyển hoá của cortisol như: 17 hydroxy corticosteroids và cetosteroid. Các xét nghiệm này có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp nên hiện nay được thay bằng các xét nghiệm khác chính xác hơn.

* *Xét nghiệm không đặc hiệu*

- Công thức máu: có thể tăng hồng cầu, hemoglobin và hematocrit tăng nhẹ.
- Điện giải đồ máu: hay gặp hạ kali máu, canxi máu bình thường hoặc giảm.
- Đường máu tăng cao trong trường hợp đái tháo đường.
- Soi đáy mắt, thị lực, thị trường phát hiện thay đổi của đáy mắt do THA.
- Chụp X - quang tim phổi thẳng thấy hình ảnh bóng tim to.
- Đo mật độ xương để phát hiện các trường hợp loãng xương.
- Điện tâm đồ có thể thấy hình ảnh dày thất trái do THA
- Làm nghiệm pháp tăng đường huyết phát hiện rối loạn dung nạp glucose.

** Nghiệm pháp chẩn đoán*

Dựa trên cơ sở điều hoà chức năng của trục dưới đồi - yên - thượng thận. Năm 1960, Liddle đưa ra nghiệm pháp ức chế (NPUC) bằng dexamethason trong chẩn đoán xác định và chẩn đoán nguyên nhân của HC Cushing. Sau đó, có nhiều tác giả nghiên cứu, đều công nhận hiệu quả của nghiệm pháp Liddle trong chẩn đoán.

Nguyên lý: Dexamethason là một chất có tác dụng ức chế tuyến yên làm giảm tiết ACTH, do đó trên người bình thường corticosteroid trong huyết tương và trong nước tiểu sẽ giảm, chứng tỏ trục hạ não - tuyến yên – tuyến thượng thận hoạt động bình thường.

Trong HC Cushing, sự tiết corticosteroid không bị ức chế như ở người bình thường, liều dexamethason không can thiệp vào các phương pháp đo cortisol trong huyết tương và trong nước tiểu.

Các nghiệm pháp

- NPUC bằng dexamethason liều thấp (1mg) qua đêm

Ngày thứ nhất, định lượng cortisol máu BN lúc 8 giờ, uống 1mg dexamethason vào lúc 23 giờ, sáng hôm sau (ngày thứ hai) đo cortisol máu lúc 8 giờ. Nếu cortisol máu > 275nmol/l chẩn đoán có HC Cushing. 80 - 90% BN có HC Cushing có đáp ứng bất thường. Nếu cortisol máu < 50nmol/l loại trừ HC Cushing.

Một số yếu tố ảnh hưởng tới kết quả như: phenintoin, rifampicin, phenobarbital làm tăng chuyển hoá của dexamethason hoặc BN bị suy thận, stress, BN mắc các bệnh nội khoa nghiêm trọng kèm theo cũng làm sai lệch kết quả xét nghiệm.

- NPUC bằng dexamethason liều thấp trong 2 ngày

Ngày thứ nhất định lượng cortisol máu lúc 8 giờ. Ngay sau khi lấy máu, cho BN uống dexamethason 0,5mg mỗi 6 giờ trong vòng 48 giờ. Đo cortisol trong máu 8 giờ vào ngày thứ ba. Nếu cortisol máu < 50nmol/l loại trừ HC Cushing. Tuy nhiên, NPUC này ít được dùng trên lâm sàng do độ nhạy của nghiệm pháp từ 50 - 55% và thời gian làm NPUC kéo dài.

- NPUC bằng dexamethason liều cao qua đêm

Ngày thứ nhất, định lượng cortisol máu BN lúc 8 giờ, uống dexamethason 8mg một lần vào 23 giờ, sáng hôm sau (ngày thứ hai) đo cortisol máu lúc 8 giờ. NPUC được khi cortisol máu giảm < 50% so với trước khi uống thuốc.

Trong bệnh Cushing, cortisol máu giảm < 50% so với trước khi làm nghiệm pháp. Trường hợp u TTT tiết cortisol, sự tăng tiết cortisol tự phát nên không thể ức chế được.

- NPUC bằng dexamethason liều cao 2 ngày

Ngày thứ nhất định lượng cortisol máu lúc 8 giờ và 17 hydroxy corticosteroids trong nước tiểu. Ngay sau khi lấy máu, cho BN uống dexamethason 2mg mỗi 6 giờ trong vòng 48 giờ. Đo cortisol máu 8 giờ và 17 hydroxy corticosteroids trong nước tiểu vào ngày thứ ba.

Trong bệnh Cushing, cortisol máu và 17 hydroxy corticosteroids giảm < 50% so với trước khi làm nghiệm pháp. Trường hợp u TTT tiết cortisol, sự tăng tiết cortisol tự phát nên không thể ức chế được. Độ nhạy và độ đặc hiệu của NPUC khoảng 80%.

Hiện nay, nhiều trung tâm trên thế giới sử dụng phương pháp định lượng cortisol tự do trong nước tiểu trước và sau NPUC do đó độ nhạy và độ đặc hiệu của NPUC có thể > 90%.

Ngoài ra, một số xét nghiệm khác dùng để chẩn đoán nguyên nhân của HC Cushing như: test metyrapon, test kích thích bằng CRH, xét nghiệm định lượng ACTH máu tĩnh mạch và bệnh phẩm lấy từ tĩnh mạch xoang dưới xương đá.

* *Chẩn đoán hình ảnh (CDHA)*

- Trên thế giới, năm 1977 M. Belan lần đầu tiên áp dụng chụp cắt lớp vi tính (CLVT) trong chẩn đoán u TTT, sau đó nhiều kỹ thuật chụp cộng hưởng từ hạt nhân (MRI), scintigraphy, sinh thiết u TTT bằng kim nhỏ dưới sự hướng dẫn của chụp CLVT được áp dụng để chẩn đoán.

- Ở Việt nam, CDHA là phương tiện hữu hiệu giúp xác định vị trí, kích thước và ranh giới khối u với các tổ chức xung quanh.

- Trong một thời gian dài, siêu âm là phương pháp được sử dụng để thăm dò hình thái u TTT. Năm 1999, Đỗ Ngọc Giao nghiên cứu 50 trường hợp siêu âm u TTT đã nhận xét độ nhạy của phương pháp này là 86% và giá trị dự báo dương tính là 96%. Siêu âm TTT thường bị hạn chế do nhiều hơi ở dạ dày, BN béo bụng, khối u vỏ TTT thường < 2cm nên rất khó phát hiện. Tuy nhiên, đây là phương pháp an toàn, dễ áp dụng, có giá trị chẩn đoán nhanh, giá thành rẻ.

- Các kỹ thuật mới: chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ hạt nhân cho phép phát hiện 80 - 90% các trường hợp, thấy được khối u kích thước < 1cm và cho biết những cấu trúc cơ bản của vỏ thượng thận.

Trên phim chụp CLVT, u vỏ TTT tăng tiết cortisol thường có hình ảnh đa dạng, tỷ trọng thấp, ngấm thuốc sau tiêm, ít có sự liên hệ chặt chẽ giữa tỷ trọng khối u và tình trạng tăng tiết hormon. Trên phim MRI, khối u có tín hiệu thấp trên T1 và tín hiệu từ trung bình đến cao trên T2.

Trong một nghiên cứu, các chuyên gia CDHA gợi ý để phân biệt adenom TTT và carcinom TTT dựa trên phương pháp đo bằng đơn vị Hounsfield, tỷ trọng của khối u trên phim chụp CLVT được so sánh với tỷ trọng của nước. Adenom điển hình có tỷ trọng < 10 đơn vị Hounsfield, carcinom điển hình có tỷ trọng > 18 đơn vị Hounsfield. Tuy nhiên, trên phim chụp CLVT không khẳng định chắc chắn khối u có hay không tăng tiết; khối u lành tính hay ác tính.

* *Điều trị u vỏ TTT tăng tiết cortisol*

Ngoại khoa

- Phẫu thuật cắt bỏ khối u cho kết quả tốt, khả năng khỏi 100% đặc biệt là adenom vỏ TTT. Tuy nhiên, trước đó phải điều trị nội khoa kiểm soát HA và các rối loạn do u tăng tiết gây ra như rối loạn đường máu, rối loạn điện giải máu đặc biệt là giảm kali máu. Sau phẫu thuật, TTT bên đối

diện có thể bị ức chế từ vài tháng đến vài năm do đó phải dùng hormon thay thế, dexamethason 0,5mg/ngày được dùng vào buổi sáng, tăng liều khi có bệnh khác kèm theo. Khi lượng cortisol trong máu tăng lên $\geq 180\text{nmol/l}$ có thể ngừng thuốc nhưng trước đó phải chắc chắn TTT đã hoạt động trở lại bình thường.

- Thực tế, không nhiều tài liệu đề cập tới việc dùng hormon bổ sung sau khi BN được phẫu thuật u TTT tăng tiết cortisol. Theo Avgenrinos PC, Kehlet H, Pierters GF, các BN sau phẫu thuật có biểu hiện của suy TTT cần được dùng hormon thay thế, thường dùng là hydrocortison 10 - 20mg/ngày, tăng liều khi có stress, chấn thương, phẫu thuật hoặc có bệnh khác kèm theo và theo dõi bệnh nhân hàng tháng cho đến khi TTT bên còn lại hồi phục.

Nội khoa

Áp dụng cho BN không có chỉ định phẫu thuật hoặc phẫu thuật thất bại. Đó là các hoá chất có tác dụng ức chế sự tổng hợp cortisol ở vỏ TTT.

* Ketoconazole (Nizoral)

- Liều: 400 - 600mg/ngày.

- Triệu chứng giảm sau 4 - 6 tuần.

- Tác dụng phụ: Viêm gan, buồn nôn, nôn, đau bụng. Do đó, phải kiểm tra chức năng gan thường xuyên.

* Op'DDD (Mitotan)

- Tác dụng: Huỷ tế bào ở vỏ TTT, ức chế enzym 11- betahydroxylase

- Liều: 10 - 20g/ngày. Lúc đầu dùng tấn công, sau đó giảm dần

- Lâm sàng được cải thiện sau 20 ngày điều trị.

* Aminoglutathimide

- Thuốc ức chế quá trình cắt nhánh bên của phân tử cholesterol và quá trình chuyển hoá cholesterol thành 5 - deltapregnenolon.

- Liều: viên 250mg x 4 - 6 viên/ngày.

- Khi triệu chứng lâm sàng giảm thì giảm liều còn 2 viên/ngày.

- Tác dụng phụ: buồn nôn, nôn, rối loạn thị giác, hay quên, có thể gặp: suy giáp, ban đỏ trên da, mất khi ngừng thuốc.

Một trong những chú ý quan trọng khi dùng thuốc cho BN là các dấu hiệu của suy TTT. Do vậy, thường xuyên theo dõi lâm sàng và cortisol máu.

1.4.2. U vỏ TTT tăng tiết aldosteron (Hội chứng Conn)

HC Conn lần đầu tiên được J.W.Conn mô tả năm 1955 ở một BN có adenom TTT với đặc điểm THA, hạ kali máu, giảm hoạt tính renin huyết tương và cường aldosteron. HC Conn chiếm

60 - 75% trường hợp cường aldosteron tiên phát và được coi là một nguyên nhân phổ biến nhất của THA thứ phát.

** Biểu hiện lâm sàng*

- Bệnh thường gặp ở tuổi từ 30 - 60 tuổi, nữ nhiều gấp 2 lần so với nam. BN thường đến khám bệnh vì các triệu chứng của THA và hạ kali máu.

- THA: HA cao thường xuyên có thể tăng từ từ, tăng cả HA tối đa và HA tối thiểu. THA từ trung bình đến nặng: $184 \pm 8/112 \pm 16$ mmHg. Một số trường hợp THA ác tính, trong khi đó có trường hợp HA chỉ tăng nhẹ, thậm chí bình thường. THA có thể gây các biến chứng ở mắt, tim, thận, não do tác động của aldosteron làm phá hủy mạch máu, mạch ngoại vi xơ hoá và dày lên.

- Các biểu hiện của hạ kali máu: Dị cảm đầu chi, mỏi cơ chuột rút, liệt hai chi dưới chu kỳ có thể uống nhiều, đái nhiều về đêm.

- Ngoài ra, còn có biểu hiện tổn thương các cơ quan đích: phì đại thất trái, suy tim, suy thận, giảm thị lực, tai biến mạch máu não...

** Xét nghiệm sinh hoá*

- Kali trong máu giảm < 3 mmol/l liên quan tới tăng thải kali qua nước tiểu (kali niệu > 25 mmol/24giờ).

- Xét nghiệm khí máu động mạch có biểu hiện của kiềm chuyển hoá.

- Định lượng aldosteron trong máu (PAC) lúc 8 giờ sáng, sau ít nhất 4 giờ nằm nghỉ, vài ngày trước đó BN được ăn đầy đủ muối (khẩu phần ăn khoảng 120mmol/ngày (tương đương 2gam), nếu BN ăn ít muối hơn có thể cho ăn như thường và thêm 1gam muối ăn vào mỗi bữa trong 4 ngày liên tục). Điều này quan trọng vì khi BN ăn ít muối cơ thể sẽ tăng tiết aldosteron. Nếu PAC > 695 pmol/L thường do adenom vỏ TTT cường tiết aldosteron.

- Đo hoạt tính renin huyết tương (PRA) thấy giảm: PRA bị ức chế ở hầu hết các trường hợp và có giá trị $< 0,8$ nmol/L, PRA tăng bất thường sau khi hạn chế ăn muối, dùng thuốc lợi tiểu furosemid hoặc đứng trong vòng 90 - 120 phút.

- Theo Weinberger và cộng sự: Nếu tỷ số PAC/PRA > 30 và PAC > 556 pmol/l có thể chẩn đoán cường aldosteron tiên phát với độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 91%. Nghiên cứu của Blumenfeld, tỷ số PAC/PRA > 50 là giá trị để chẩn đoán xác định cường aldosteron tiên phát. Tuy nhiên, để kết quả được chính xác, BN phải dùng thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn beta giao cảm và thuốc lợi tiểu ít nhất 2 tuần.

** Xét nghiệm không đặc hiệu*

- Soi đáy mắt, thị lực để phát hiện thay đổi của đáy mắt do THA.

- Chụp X - quang tim phổi thẳng có thể thấy hình ảnh bóng tim to.

- Điện tâm đồ có thể thấy hình ảnh dày thất trái do THA, hình ảnh sóng T âm hoặc xuất hiện sóng U khi có hạ kali máu.

** Nghiệm pháp chẩn đoán*

- Nghiệm pháp Captopril: Lấy máu BN định lượng aldosteron (lần1). Cho BN uống 50mg Captopril. Sau 90 phút uống thuốc, lấy máu (lần 2) định lượng aldosteron. Bình thường, sau khi uống thuốc, aldosteron máu giảm 20% giá trị so với giá trị lần đầu (thường < 410pmol/L). Ở BN có cường aldosteron tiên phát, aldosteron máu không giảm sau uống thuốc. Độ nhạy của nghiệm pháp 90 - 100%, độ đặc hiệu 50 - 80%.

- Nghiệm pháp ức chế bằng muối uống: BN được ăn muối vào mỗi bữa ăn trong 3 ngày. Sau đó, định lượng aldosteron và natri trong nước tiểu 24 giờ. Nếu aldosteron niệu > 39nmol/24giờ và natri niệu > 250nmol/24giờ cho thấy aldosteron không bị ức chế và BN được chẩn đoán có cường aldosteron tiên phát.

- Nghiệm pháp ức chế bằng truyền muối tĩnh mạch: BN được truyền muối đẳng trương với tốc độ 500ml/giờ trong 2 - 4 giờ. Định lượng aldosteron máu trước và sau khi truyền dịch. Nếu aldosteron máu sau truyền > 280pmol/l, cho thấy aldosteron không bị ức chế. BN được chẩn đoán có cường aldosteron tiên phát. Nếu aldosteron máu < 140pmol/l, loại trừ chẩn đoán.

** Chẩn đoán hình ảnh*

- Do đặc điểm của u vỏ TTT tăng tiết aldosteron thường nhỏ nên siêu âm TTT khó phát hiện. Chụp CLVT, chụp MRI mới phát hiện vị trí, kích thước khối u và liên quan của khối u với các tạng xung quanh.

- Kích thước u trung bình 1,6 - 1,8cm, khoảng 15 - 20% là các nốt < 1cm. Trên CLVT, khối u có xu hướng giảm tỷ trọng, sau tiêm khối ngấm thuốc mạnh. Độ nhạy trên phim CLVT của khối u này vào khoảng 58 - 88%. Trên phim chụp MRI, khối giảm hay đồng tín hiệu so với nhu mô gan trên T1, đồng hay tăng nhẹ tín hiệu trên T2.

- Trường hợp chẩn đoán phân biệt u TTT với tăng sản TTT phải kết hợp chụp mạch máu để lấy máu tĩnh mạch thượng thận định lượng aldosteron hoặc chụp nhấp nháy với dược chất iodocholesterol, u TTT chất gắn sẽ tập trung một bên, còn trong tăng sản TTT, chất gắn sẽ tập trung ở cả hai bên.

** Điều trị HC Conn*

Nội khoa:

- Chế độ ăn hạn chế muối (< 2gam/ngày) và dùng thuốc lợi tiểu giữ kali (đối kháng với aldosteron) có hiệu quả trong đa số trường hợp.

- THA và hạ kali máu thường kiểm soát bằng spironolacton liều từ 25 - 100mg trong mỗi 8 giờ (75 - 500mg/24giờ). Thuốc này ức chế thụ thể mineralocorticoid, làm giảm thể tích dịch ngoại bào, ứ đọng kali sẽ đưa nồng độ kali về bình thường. Ngoài ra, spironolacton cũng ức chế quá trình tổng hợp và hoạt động của testosterone do đó gây ra tác dụng phụ: mất sữa, vú to ở nam giới, bất lực, liệt dương hoặc rối loạn kinh nguyệt ở nữ.

- Khi BN bị tác dụng phụ của spironolacton có thể chuyển sang dùng amilorid, liều khởi đầu 5mg, trung bình 10 - 30mg/ngày hoặc triamteren.

- Nhiều trường hợp THA khó kiểm soát HA phải dùng thêm thuốc hạ áp khác để đạt mục tiêu. Các thuốc khác dùng phối hợp với spironolacton: thuốc chẹn kênh canxi, thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế thụ thể AT1 cũng có tác dụng tốt.

Ngoại khoa:

Phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ TTT một bên hay một phần TTT ở vị trí khối u bằng phẫu thuật có kết quả tốt. 50% các trường hợp HA trở về bình thường sau phẫu thuật, 40% còn THA nhẹ dễ kiểm soát bằng thuốc hạ áp, THA tồn tại dai dẳng có liên quan tới THA kéo dài nhiều năm không được điều trị, đã có ảnh hưởng tới các cơ quan đích. Nếu còn tồn tại của THA và hạ kali máu gợi ý cho thấy sự cắt bỏ u không hoàn toàn hay không đáp ứng.

1.4.3. U tủy thượng thận

U tủy thượng thận được Franken mô tả lần đầu tiên vào năm 1886 qua một bệnh phẩm mổ tử thi. Pheochromocytome là u bất màu thẫm khi tiếp xúc với dichromate. Các khối u này phát triển từ mô ưa sắc (tổ chức ưa crôm) tiết catecholamin.

Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, thường gặp từ 20 - 50 tuổi, khoảng 0,1% ở người già, 4 - 6,5% ở BN u TTT phát hiện tình cờ. Theo Walther MM, ước tính mỗi năm có từ 1 đến 8 trường hợp/1triệu dân (0,0001% - 0,0008%).

Yếu tố gia đình gặp khoảng 5% - 10%, di truyền theo gen trội, thường nhiều tổn thương phối hợp, có nhiều u ở những người bị bệnh này. U tủy thượng thận có thể phối hợp với u tủy giáp trạng trong HC MEN, phối hợp với u xơ thần kinh trong bệnh von Recklinghausen hoặc phối hợp trong bệnh von Hippel - Lindau.

** Biểu hiện lâm sàng*

Triệu chứng lâm sàng đa dạng, thay đổi phụ thuộc vào tỷ lệ giữa epinephrin và norepinephrin được tiết và phụ thuộc vào tính chất tiết thường xuyên hay theo từng giai đoạn. THA kịch phát và THA kéo dài hay gặp nhưng cũng có thể gặp những BN với nhiều triệu chứng đa dạng.

- Con THA kịch phát: Là triệu chứng đặc hiệu nhưng không phải thường xuyên. Con THA kịch phát gặp khoảng 48% số BN, có thể xảy ra tự phát hoặc sau những yếu tố thuận lợi như: xúc động, gắng sức, sờ nắn vùng có khối u khu trú.

Con THA có thể kéo dài vài phút đến vài giờ hoặc lâu hơn. Các cơn có thể xảy ra lẻ tẻ hàng tuần hoặc hàng tháng. Trong cơn, BN thường thấy đau đầu, hồi hộp, đánh trống ngực, lo lắng, hốt hoảng và ra nhiều mồ hôi, > 70% BN u tủy thượng thận có các triệu chứng này. Sau cơn, BN mệt lử, HA có thể tụt thậm chí trụy mạch mà không phải do dùng thuốc hạ áp.

Một số thuốc có thể gây cơn THA kịch phát như: histamin, ACTH, glucagon (thuốc kích thích giải phóng catecholamin từ khối u) hoặc một số amin giống chất hoạt động thần kinh giao cảm (methyl dopa) có tác dụng gây giải phóng catecholamin và làm tăng tác dụng của catecholamin dự trữ ở các đầu mút thần kinh.

- THA liên tục thường gặp có đặc điểm THA từ từ hoặc từng đợt sau đó là THA thường xuyên. Nếu không phát hiện và điều trị kịp thời, THA sẽ gây tổn thương cơ quan đích.

- Các triệu chứng khác mệt, đau ngực, buồn nôn, tăng đường huyết, sụt cân...do tác dụng chuyển hoá của epinephrin chiếm ưu thế. Các biểu hiện này giống triệu chứng của cường giáp nhưng chức năng tuyến giáp bình thường.

- Khoảng 8% các BN u tủy thượng thận có triệu chứng không điển hình.

- 98% BN có u tủy thượng thận nằm trong ổ bụng, tiểu khung. Trường hợp BN u tủy thượng thận nằm trong bàng quang, cơn THA kịch phát xảy ra khi BN đi tiểu do bàng quang co bóp kích thích vào khối u gây tăng tiết catecholamin; 2% số BN có u ở lồng ngực; 0,2% BN có u ở vùng cổ.

Các nhà lâm sàng đã tổng kết quy luật 10% trong chẩn đoán u tủy thượng thận:

- . 10% các trường hợp ngoài thượng thận
- . 10% các trường hợp ngoài ổ bụng
- . 10% các trường hợp ác tính
- . 10% các trường hợp cả hai bên
- . 10% các trường hợp không có THA
- . 10% các trường hợp có tính gia đình
- . 10% các trường hợp ở trẻ em.

* *Xét nghiệm sinh hoá:*

Xét nghiệm sinh hoá để xác định u tủy thượng thận là hết sức khó khăn do các catecholamin không chỉ được sản xuất từ vùng tủy thượng thận mà còn được giải phóng từ các hạch thần kinh giao cảm. Do vậy, nồng độ catecholamin cao không đặc hiệu để chẩn đoán.

- Định lượng catecholamin và các chất chuyển hoá của catecholamin trong máu và trong nước tiểu 24 giờ gợi ý chẩn đoán.

- Các chất chuyển hoá của catecholamin trong nước tiểu có thể định lượng được như: epinephrin, norepinephrin, dopamin, metanephrin, normetanephrin, vanillylmandelic acid (VMA), homovanilic axit.

Do catecholamin có thời gian bán hủy ngắn, quá trình giải phóng theo từng giai đoạn nên rất khó đo nồng độ đỉnh trong máu trừ khi bắt đúng cơn THA kịch phát, xét nghiệm nước tiểu 24 giờ tỏ ra ưu thế hơn. Điển hình, tổng lượng catecholamin trong nước tiểu 24 giờ có giá trị > 2 lần giới hạn trên của giá trị bình thường.

Các nghiên cứu gần đây chỉ ra xét nghiệm được lựa chọn để chẩn đoán u tủy thượng thận là định lượng metanephrin trong máu. Giá trị của metanephrin trong máu < 61ng/l (0,31nmol/l) loại trừ u tủy thượng thận. Nếu giá trị này > 236ng/l (1,2nmol/l) chẩn đoán xác định. Trường hợp metanephrin máu từ 62 - 235ng/l cần phối hợp với các xét nghiệm khác. Độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm từ 97 - 99%.

Một số yếu tố: thuốc, chế độ ăn, stress có ảnh hưởng tới kết quả xét nghiệm gây dương tính giả.

+ Thuốc: chống trầm cảm 3 vòng, ức chế men mono amino oxydase (MAO), levodopa, methylodopa, labetalol, propranolol, ngừng clonidine đột ngột, lạm dụng thuốc (các opiat, amphetamine, cocaine), ethanol, thuốc kích thích giao cảm (thuốc chữa cảm cúm). Do vậy, BN phải được ngừng thuốc trên ít nhất trong vòng 2 tuần.

+ Các sang chấn: hạ đường huyết, đột quỵ, tăng áp lực nội sọ, nhồi máu cơ tim, sang chấn tâm lý... BN nên được kiểm tra lại xét nghiệm sau 10 ngày.

** Chẩn đoán hình ảnh*

- Các thăm dò chẩn đoán hình ảnh giúp phát hiện vị trí, kích thước khối u và liên quan của khối u với các tạng xung quanh. U tủy thượng thận thường có kích thước > 3cm, do vậy siêu âm phát hiện những khối u có cấu trúc đặc, hoại tử hay dịch.

- CLVT có độ nhạy cao (93 - 100%) đối với các u tủy thượng thận có kích thước > 1cm. Trường hợp điển hình, trước tiêm khối u có hình ảnh khối tròn, kích thước > 3cm, ranh giới rõ, tỷ trọng tổ chức không đồng đều. Sau tiêm, khối ngấm thuốc mạnh, đôi khi có giảm tỷ trọng vùng trung tâm do hoại tử, nang hay chảy máu.

- Trên phim MRI, u tủy thượng thận biểu hiện là khối tăng tín hiệu không đồng đều trên T2 do bản chất giàu mạch và có hoại tử chảy máu kèm theo ở trung tâm khối. Sau tiêm, khối ngấm thuốc mạnh. Khoảng 35% trường hợp u không có hình ảnh điển hình trên T2.

- Chụp nhấp nháy với I¹³¹ metaiodobenzyl guanidin (I¹³¹ - MIBG) là thăm khám tương đối đặc hiệu để phát hiện các khối u tiết catecholamin đặc biệt là các u ngoài thượng thận. Tuy nhiên, hạn chế của xét nghiệm là giá thành cao, không sẵn có và BN bị nhiễm phóng xạ.

** Các xét nghiệm khác*

- Đường máu đói.

- Xét nghiệm đánh giá ảnh hưởng của THA tới các cơ quan đích: chụp X - quang tim phổi thẳng, soi đáy mắt, điện tâm đồ. Siêu âm, xét nghiệm chức năng tuyến giáp để phát hiện các trường hợp có HC MEN.

** Điều trị u tủy thượng thận*

Phần lớn u tủy thượng thận là lành tính, phẫu thuật điều trị khỏi > 90%, tỷ lệ sống sau phẫu thuật từ 98 - 100%. Điều trị nội khoa trước phẫu thuật dự phòng cơn THA kịch phát khi đặt ống nội khí quản, gây mê và thủ thuật khi lấy khối u.

Nội khoa

- Kiểm soát huyết áp: nhiều nhóm thuốc hạ áp được sử dụng để kiểm soát huyết áp. Thuốc lựa chọn hàng đầu là nhóm chẹn thụ thể alpha giao cảm.

+ Thuốc ức chế alpha không chọn lọc:

Phenoxybenzamine. Khởi đầu 10mg x 2lần/ngày tăng dần liều từ 10 - 20mg/ngày. Liều trung bình 80 - 120mg/ngày, tối đa 300mg/ngày. Thuốc được dùng ít nhất 2 tuần trước khi phẫu thuật.

Thuốc chẹn alpha giao cảm thường có hội chứng “liều đầu tiên” tức là tác dụng rất mạnh khi dùng liều đầu tiên, có thể tụt huyết áp, do đó cần bắt đầu bằng liều thấp và theo dõi chặt chẽ. Thuốc có tác dụng phụ: tụt huyết áp tư thế, đau đầu, chóng mặt...

+ Thuốc ức chế alpha chọn lọc: Prazosin, Terazosin, Doxazosin. Liều từ 1mg - 16mg/24giờ. Thuốc có thời gian tác dụng ngắn, không gây tụt huyết áp mạnh sau phẫu thuật, không làm tăng nhịp tim.

+ Khi thuốc chẹn thụ thể alpha giao cảm có tác dụng, có thể phối hợp với chẹn thụ thể beta giao cảm cho BN có tăng nhịp tim và tăng tính dẫn truyền của sợi cơ tim. Thuốc thường dùng Propranolol 5 - 10mg x 4lần/ngày, Betaloc 50mg x 1 - 4lần/ngày.

- Thuốc hạ áp khác: thuốc chẹn kênh canxi, thuốc giãn mạch (Nitroprusiat sodium) cũng được sử dụng trong điều trị THA ở những BN u tủy thượng thận.

- Thuốc ức chế tổng hợp catecholamin (ức chế tyrosin hydroxylase) tác dụng tốt trong trường hợp THA ác tính và u tủy thượng thận không phẫu thuật được. Đó là: Metyrosin 250mg x 4lần/ngày, tăng dần liều từ 250 - 500mg/ngày.

Các thuốc trên được khuyến cáo dùng ít nhất 2 tuần trước phẫu thuật, mục đích kiểm soát huyết áp < 160/90mmHg.

Ngoại khoa

- Phẫu thuật cắt bỏ u là biện pháp tích cực và có hiệu lực nhất đồng thời phải điều trị nội khoa trước, trong và sau mổ. Mặc dù BN được phẫu thuật tại các trung tâm phẫu thuật lớn, tỷ lệ tử vong còn cao 2 - 3 %. Quá trình gây mê hồi sức trong và sau mổ cần theo dõi sát huyết động, điều chỉnh các rối loạn như THA, hạ đường huyết, rối loạn nhịp khi phẫu tích u hoặc truy tìm mạch ngay sau khi cắt bỏ u.

Sau phẫu thuật, khoảng 10 - 15% BN còn biểu hiện của THA nhưng không còn cơn THA kịch phát. Một số BN có biểu hiện hạ đường huyết ngay sau phẫu thuật, điều trị hạ đường huyết bằng truyền dextrose 5%.

U tủy thượng thận ở phụ nữ có thai, thường gây sảy thai sớm do THA kịch phát hoặc trong khi phẫu thuật. Để cứu mẹ, có thể dùng phenoxybenzamin và phẫu thuật lấy u. Trường hợp thai to thì điều trị nội khoa tích cực chờ mổ để khi thai đủ tháng và kết hợp cắt u.

Kiểm tra metanephrin máu sau phẫu thuật 6 tuần và sau 6 tháng cho tất cả BN u tủy thượng thận đã phẫu thuật và theo dõi định kỳ hàng năm trong vòng 5 năm.

1.4.4. U tuyến thượng thận phát hiện tình cờ

Theo David T. Arnold, tỷ lệ phát hiện u TTT trên phim chụp CLVT ổ bụng từ 0,6 - 1,3% và 0,4 - 4,4% u TTT phát hiện trên tất cả phim chụp CLVT lồng ngực, ổ bụng, tiểu khung. Khi mổ tử thi phát hiện 1,4 - 9% u TTT ở những BN không có tiền sử bệnh lý TTT trước đó.

Sự phát hiện tình cờ u TTT trên lâm sàng thường gặp ở 3 tình huống.

- Phát hiện ngẫu nhiên khi đi thăm khám hình ảnh một bệnh lý ngoài TTT.
- Chỉ định thăm dò CDHA để tìm kiếm một bệnh lý khác nhất là thận.
- Biểu hiện liên quan khác với bệnh lý của TTT, thăm khám hình ảnh thấy u TTT.

Theo Melvin M Grumbach (2003), tỷ lệ u TTT phát hiện tình cờ tăng dần theo lứa tuổi: < 1% ở BN trên 30 tuổi, $\geq 3\%$ ở BN trên 50 tuổi và > 7% ở BN trên 70 tuổi khi mổ tử thi. Tỷ lệ này là 0,1% phát hiện bằng siêu âm khi kiểm tra sức khỏe.

U TTT phát hiện tình cờ có thể lành tính hay ác tính gồm nhiều loại: u tuyến vỏ thượng thận, u tủy thượng thận, u mỡ tủy bào, u hạch thần kinh, nang thượng thận, u máu thượng thận, ung thư biểu mô tuyến hoặc các tổn thương di căn từ nơi khác tới TTT. 2/3 số BN u TTT phát hiện tình cờ không có tiền sử mắc các bệnh ung thư là lành tính.

Ung thư biểu mô tuyến vỏ thượng thận nguyên phát phát hiện tình cờ thường liên quan tới kích thước khối u. 2% BN có kích thước u < 4cm, 6% BN có kích thước u từ 4,1 - 6cm và kích thước u > 6cm gặp khoảng 25% số BN.

Hầu hết những u TTT phát hiện tình cờ không biểu hiện triệu chứng lâm sàng và rối loạn bài tiết hormon (> 70%), một tỷ lệ nhỏ có rối loạn bài tiết hormon trong đó khoảng 5 - 10% biểu hiện HC Cushing cận lâm sàng được xác định bằng định lượng cortisol máu và NPUC bằng dexamethason 1mg qua đêm. 1/4000 trường hợp u TTT là ác tính.

Một BN u TTT phát hiện tình cờ phải khai thác tiền sử bệnh, khám lâm sàng, làm xét nghiệm sinh hoá đánh giá bài tiết hormon và kết hợp các phương pháp CDHA với mục đích:

- Xác định u có tăng tiết hormon không, nếu tăng tiết hormon là loại u gì: u tủy thượng thận, u vỏ TTT tăng tiết cortisol, u vỏ TTT tăng tiết aldosteron hoặc các khối u TTT gây nam hoá hoặc nữ hoá.
- U có là tổn thương di căn thứ phát không.
- U có do nhiễm khuẩn không. Ví dụ như nhiễm lao, nhiễm nấm...
- U có là tổn thương ác tính nguyên phát không.

* Một số điểm chú ý trước một BN u TTT phát hiện tình cờ

- Tất cả BN được định lượng cortisol máu 8 giờ, 20 giờ; làm NPUC bằng dexamethason 1mg qua đêm và định lượng metanephrin tự do trong máu hoặc catecholamin tự do trong nước tiểu 24 giờ.

- BN THA phải kiểm tra kali máu, nồng độ aldosteron máu và hoạt tính renin huyết tương.
- Các BN được chụp CLVT ổ bụng, TTT xác định vị trí, kích thước, tính chất u.
- BN được chẩn đoán u vỏ TTT có tăng tiết hormon, BN có xét nghiệm sinh hoá xác định u tùy thượng thận cần được phẫu thuật.
- Khuyến cáo phẫu thuật dựa trên kích thước khối u: u có kích thước > 6cm nên phẫu thuật ngay; u có kích thước < 4cm có thể theo dõi; kích thước u từ 4 - 6cm cần phải phối hợp thêm các triệu chứng khác.
- BN u TTT được theo dõi ít nhất 6 tháng.
- Điều trị BN u TTT phát hiện tình cờ tùy từng trường hợp cụ thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **André Lacroix, Annie Clavier** (2001): “The adrenal cortex: basic concepts and diagnostic procedures”, *Endocrinology and Metabolism*, Mc Graw -Hill Clinical Medicine Series, Chapter 26, p. 285 - 296.
2. **Andrew Krentz, Drew Provan** (2002): “Obesity and Hypercortisolism”, *Oxford Handbook of Clinical and Laboratory Investigations*, Oxford University Press, p. 137 - 143.
3. **Bruce M. Wenig, Clara S. Heffess, Carol F. Adair** (1997): “Neoplasms of the Adrenal Gland”, *Atlas of Endocrine Pathology*, W.B. Saunders Company, Chapter 14, p. 288.
4. **David C. Aron, James W. Findling, Blake J. Tyrrell** (2001): “Glucocorticoids and Adrenal Androgens”, *Basic and clinical Endocrinology*, McGraw - Hill, 6th edition, p. 334 - 376.
5. **Franco Mantero** (2001): “The endocrinology of hypertension: basic concepts and diagnostic procedures”, *Endocrinology and Metabolism*, Mc Graw - Hill Clinical Medicine Series, Chapter 34, p. 349 - 353.
6. **James W. Findling and Hershel R. Raff** (2006): “Cushing’s syndrome: Important Issues in Diagnosis and Management”, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol 91 No 10, p. 3746 - 3753.
7. **John R. Kirwan** (2000): “Systemic corticosteroids in rheumatology”, *Textbook of Rheumatoid Arthritis*, Mosby, 2nd edition, p. 361 - 366.
8. **Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB** (2004): “The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors”, *Endocrine Review 2004*, Vol 25, p. 458 - 511.

9. **Mac Usman Chaudhry, Sufyan Said** (2004): “Case report: A patient with Primary Aldosteronism”, *The hospital Physician*, Turner White Communications Inc, p. 43 - 45.
10. **Marco Boscaro, Luisa Barzon, Nicoletta Sonino** (2000): “ The Diagnosis of Cushing’s Syndrome”, *Arch Intern Med*, Vol 160 No 13, p. 3045 – 3053.
11. **Mary Ann N. Martin, Gary D. Hammer** (2006): “Pheochromocytoma: An update on Risk Groups, Diagnosis and Management”, *The hospital Physician*, Turner White Communications Inc, p. 17 - 24.
12. **Paul M. Stewart** (2003): “The adrenal cortex”, *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th edition, p. 508 - 540.
13. **Peres J, Casis F** (2001): “Adrenocortical carcinoma: an unusual cause of isolate primary hyperaldosteronism”, *The Endo - Trends*, Vol 8, p. 1 - 7.
14. **Raff HR, Findling JW** (2003): “A physiologic approach to the diagnosis of Cushing’s syndrome”, *Ann Intern Med*, Vol 34, p.385 - 342.
15. **Robert G. Dluhy, Jennifer E. Lawrence, Gordon H. Williams** (2003): “Endocrine Hypertension”, *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th edition, p. 508 - 540.
16. **William F. Young** (2003): “Primary aldosteronism - Changing Concepts in Diagnosis and Treatment”, *The Clinical Endocrinology*, Vol 144 No 6, p. 2208 - 2213.