

3. **Anker SD, Butler J** (2021), "Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial", *Circulation*, Jan 26;143(4):pp.337-349.
4. **Scott D Solomon** (2021), Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial, *Eur J Heart Fail* Jul;23(7):1217-1225.
5. **D'Amario, D. et al.** (2022). "Association between dosing and combination use of medications and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: data from the Swedish Heart Failure Registry", *Eur J Heart Fail*. 24(5), tr. 871-884.
6. **Peikert A, et al** (2023), "Association of Dapagliflozin vs Placebo With Individual Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Components in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the DELIVER Trial", *JAMA Cardiol*, 2023;8(7):684-690.

HẬU QUẢ VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN CỦA HỘI CHỨNG CUSHING THỨ PHÁT Ở TRẺ EM

Đặng Thị Kim Giang¹, Nguyễn Ngọc Khánh¹

TÓM TẮT

Hội chứng Cushing thứ phát là một rối loạn đa hệ thống do sử dụng glucocorticoids kéo dài. Nếu không được phát hiện sớm sẽ để lại nhiều hậu quả nặng nề về cả thể chất và tâm lý của trẻ. **Mục tiêu:** Mô tả hậu quả và các yếu tố liên quan đến hậu quả của hội chứng Cushing thứ phát ở trẻ em. **Đối tượng:** 194 trẻ mắc hội chứng Cushing thứ phát tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 2 năm 2022 đến tháng 2 năm 2023. **Phương pháp:** Mô tả loạt ca bệnh, hồi cứu, tiền cứu. **Kết quả:** Tỷ lệ nam: nữ là 57,7:42,3 với tuổi chẩn đoán trung vị là 4,5 tuổi, tuổi nhỏ nhất là 3 tháng tuổi và lớn nhất là 18,2 tuổi. Thời gian dùng thuốc trung vị là 4 tháng, trẻ dùng dài nhất lên đến 12 năm. Có tới 20,2% số trẻ có chiều cao thấp ≤ -2 SD (theo WHO) và 66,9% trẻ có thừa cân béo phì. 82,9% trẻ có suy thượng thận; 36% trẻ kháng insulin; 56,4% trẻ có tăng lipid máu; 12,8% trẻ có hạ canxi máu và 23% trẻ thiếu vitamin D. **Kết luận:** Hội chứng Cushing thứ phát ở trẻ em gây ra những hậu quả nặng nề về chuyển hóa như kháng insulin, tăng mỡ máu, thiếu canxi, vitamin D, chậm phát triển thể chất với chiều cao thấp nhưng BMI tăng cao. **Khuyến nghị:** Các nhân viên y tế cần chỉ định glucocorticoids một cách hợp lý để tránh hậu quả mắc hội chứng Cushing thứ phát ở trẻ; mặt khác cần nhận biết sớm các dấu hiệu của hội chứng Cushing thứ phát để có sự điều chỉnh phù hợp trong điều trị cũng như phòng ngừa các biến chứng có thể xảy ra. **Từ khóa:** Hội chứng Cushing thứ phát, glucocorticoids, trẻ em.

SUMMARY

CONSEQUENCES AND RELATED FACTORS OF EXOGENOUS CUSHING'S SYNDROME IN CHILDREN

¹Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Khánh

Email: khanhnn@nhp.org.vn

Ngày nhận bài: 2.2.2024

Ngày phản biện khoa học: 20.3.2024

Ngày duyệt bài: 9.4.2024

Exogenous Cushing's syndrome is a multisystem disorder caused by long-term use of glucocorticoids. If not detected early, it causes a lot of serious consequences both physically and psychologically for the child. **Objective:** Describe the consequences and related factors of exogenous Cushing's syndrome in children. **Subjects:** 194 children with exogenous Cushing's syndrome were diagnosed at Vietnam National Children's Hospital from February 2022 to February 2023. **Methods:** Description of case series, retrospective and prospective. **Results:** The male: female ratio was 57.7:42.3 with the median age of diagnosis being 4.5 years old, the youngest being 3 months old and the oldest being 18.2 years old. The median duration of glucocorticoids use was 4 months, with children using the drug for the longest duration up to 12 years. Up to 20.2% of children with height being ≤ -2 SD (WHO) and 66.9% of them were overweight and obese. 82.9% of children had adrenal insufficiency; 36% of them had insulin resistance; 56.4% of children had hyperlipidemia; 12.8% of them had hypocalcemia and 23% of them had vitamin D deficiency. **Conclusions:** Exogenous Cushing's syndrome in children causes severe metabolic consequences such as insulin resistance, hyperlipidemia, calcium and vitamin D deficiency, delayed physical development with short status but increased BMI. **Recommendation:** Medical staff need to prescribe glucocorticoids appropriately to avoid the consequences of exogenous Cushing's syndrome in children. On the other hand, it is necessary to recognize early signs of exogenous Cushing's syndrome to make appropriate adjustments in treatment as well as prevent possible complications.

Keywords: Exogenous Cushing's syndrome, glucocorticoids, children.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Cushing là một rối loạn đa hệ thống do tiếp xúc lâu ngày với glucocorticoid dư thừa [1]. Nguyên nhân của hội chứng Cushing có thể do nội sinh và ngoại sinh. Song nguyên nhân phổ biến nhất là sử dụng glucocorticoids do điều

trị hoặc lạm dụng glucocorticoids [2].

Mặc dù hội chứng Cushing rất hiếm gặp ở trẻ em với tỷ lệ mắc hàng năm chỉ 5/1.000.000, nhưng trẻ em có nguy cơ mắc Cushing do điều trị cao hơn, điều này có thể là do tỷ lệ mắc các bệnh phải sử dụng thuốc glucocorticoids cao. Diên tích da của trẻ lớn và độ mỏng của da có thể dễ dàng hấp thụ steroid tại chỗ hơn [3].

Phần lớn, bệnh nhân mắc hội chứng Cushing ngoại sinh có những thay đổi và triệu chứng giống như hội chứng Cushing nội sinh; tuy nhiên các biểu hiện lâm sàng có thể nổi bật hơn so với hội chứng Cushing tự phát [4]. Được đặc trưng bởi tốc độ tăng trưởng chậm lại, tăng cân, béo phì ở thân, khuôn mặt tròn, rậm lông và tăng huyết áp [1].

Trong thực hành lâm sàng hằng ngày, chúng tôi thường xuyên gặp bệnh nhi mắc hội chứng Cushing do việc sử dụng các thuốc glucocorticoids ngoại sinh khi điều trị bệnh mạn tính hoặc thậm chí lạm dụng trong điều trị các bệnh đường hô hấp, bệnh lý da – những bệnh lý rất phổ biến ở trẻ nhỏ. Việc sử dụng kéo dài các thuốc glucocorticoids ở trẻ nhỏ có thể dẫn đến các hậu quả lâu dài về mặt cơ thể và tâm lý của trẻ [1]. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: “Mô tả hậu quả và các yếu tố liên quan đến hậu quả của hội chứng Cushing do sử dụng glucocorticoids ngoại sinh ở trẻ em”. Từ đó giúp đưa ra cảnh báo cho các nhân viên y tế cũng như người bệnh về tác dụng phụ của glucocorticoids và sớm nhận biết các triệu chứng để đưa trẻ đi khám sớm, tránh được những hậu quả nặng nề do corticoid gây ra.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. 194 trẻ được chẩn đoán hội chứng Cushing thứ phát, do dùng các thuốc glucocorticoids tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 2 năm 2022 đến tháng 2 năm 2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu. Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh, hồi cứu và tiến cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

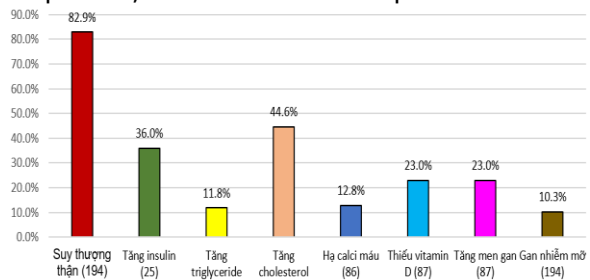
Đặc điểm	N	%
Giới	Nam	112
	Nữ	82
Tuổi	4,5 tuổi (3 tháng-18,2 tuổi)	
Thời gian dùng thuốc	4 tháng (0,5 tháng-12 năm)	

Nhận xét: Tỷ lệ trẻ nam và nữ tương đương nhau với tuổi chẩn đoán có thể gặp rất sớm chỉ 3 tháng tuổi.

Bảng 3.2. Chỉ số chiều cao và cân nặng tại thời điểm nghiên cứu

Chỉ số		Kết quả
Chiều cao lúc chẩn đoán theo Z-score (trung vị; min-max)		-0,7 -4,9 đến + 3,1
Phân loại chiều cao theo Z-score (N = 158)	> -2 SD	126 (79,7%)
	≤ -2SD	16 (10,1%)
	≤ -3SD	16 (10,1%)
Nhóm BMI (N = 157)	Bình thường	52 (33,1%)
	Thừa cân	15 (9,6%)
	Béo phì	90 (57,3%)

Nhận xét: Có tới 20,2% số trẻ có chiều cao thấp và 66,9% trẻ thừa cân béo phì.



Hình 3.1. Các hậu quả ở trẻ mắc hội chứng Cushing thứ phát

Nhận xét: Hậu quả thường gặp nhất là suy thượng thận.

Bảng 3.3. Một số yếu tố liên quan đến chiều cao và nồng độ cortisol tại thời điểm nghiên cứu

Các yếu tố	Chiều cao (SD)	cortisol (nmol/L)
Thời gian dùng glucocorticoids	< 1 năm	-0,64 ± 1,40 (32) 50,37 ± 91,47 (39)
	≥ 1 năm	-1,68 ± 1,70 (25) 31,87 ± 63,36 (29)
	p	0,014 0,354
Đường dùng	Tiêm/uống	0,89 ± 1,59 (56) 41,09 ± 73,80 (73)
	Khác	-0,75 ± 1,50 (102) 35,00 ± 63,24 (119)
	p	0,580 0,544
Loại thuốc	Dexa/Beta	-1,22 ± 1,49 (21) 44,17 ± 94,09 (23)
	Khác	-0,72 ± 1,53 (137) 36,34 ± 63,16 (169)
	p	0,163 0,603

Nhận xét: Thời gian dùng glucocorticoids từ trên 1 năm ảnh hưởng đến sự phát triển chiều cao của trẻ nhiều hơn so với thời gian dùng dưới 1 năm (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê).

IV. BÀN LUẬN

Kết quả của chúng tôi cho thấy tuổi trung vị chẩn đoán hội chứng Cushing thứ phát tại Bệnh

viện Nhi Trung ương là 4,5 tuổi, trong đó tuổi nhỏ nhất là 3 tháng tuổi (bảng 3.1). Khi tuổi chẩn đoán của trẻ là 3 tháng tuổi thì chúng ta có thể biết rằng trong thực tế trẻ đã được cho sử dụng glucocorticoids từ rất sớm, thậm chí là ngay từ sau sinh. Ngoài những bệnh lý mạn tính khiến trẻ phải sử dụng thuốc glucocorticoids kéo dài như hen phế quản, hội chứng thận hư, xuất huyết giảm tiểu cầu... thì có rất nhiều lý do khiến cha mẹ trẻ vô tình đã dùng glucocorticoids cho trẻ từ rất nhỏ như viêm da cơ địa, hăm tã, viêm mũi họng... Kết quả cũng cho thấy thời gian dùng thuốc glucocorticoids trung vị của trẻ mắc hội chứng Cushing thứ phát là 4 tháng, có những trẻ dùng tới 12 năm. Những trẻ dùng rất nhiều năm là do các bệnh lý mạn tính đòi hỏi dùng thuốc duy trì.

Về ảnh hưởng lên chiều cao và chỉ số khối cơ thể của trẻ mắc hội chứng Cushing: từ bảng 3.2 chúng ta thấy tỷ lệ trẻ chậm phát triển chiều cao lên tới 20,2%. Một nửa trong số đó có chiều cao thấp nặng ($< -3SD$). Cá biệt có trẻ thấp đến $-4,9SD$. Tác giả Hire và cộng sự (2013) đã nêu ra rằng: liệu pháp uống glucocorticoids ở trẻ em có liên quan đến chậm phát triển và giảm chiều cao cuối cùng. Cơ chế của tác dụng này vẫn chưa được biết nhưng một số chuyên gia cho rằng nó làm giảm sản xuất hormone tăng trưởng và ức chế trực tiếp lên xương và mô liên kết. Nguy cơ chậm phát triển phụ thuộc vào liều lượng, thời gian và hiệu lực của steroid [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả: những trẻ dùng glucocorticoids từ trên 1 năm thì chỉ số chiều cao thấp hơn hẳn nhóm trẻ dùng < 1 năm (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,014$) (bảng 3.3). Khi dùng glucocorticoids đường tiêm/uống hoặc loại thuốc là dexamethasone/betamethasone thì chiều cao của trẻ cũng thấp hơn so với dùng đường khác và loại glucocorticoids khác; mặc dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê nhưng trong phạm vi của nghiên cứu chúng ta cũng thấy kết quả phù hợp với các tác giả khác (bảng 3.3). Hiệu lực của dexamethasone và betamethasone trong việc ngăn chặn sự tăng trưởng đã được chứng minh là cao hơn gần 18 lần so với prednisolone. Do đó, nên sử dụng các thuốc có hiệu lực thấp hơn (ví dụ: hydrocortisone, prednisolone) cho trẻ em bất cứ khi nào có thể [5]. Trái ngược với chiều cao có xu hướng bị chậm thì chỉ số khối cơ thể của trẻ lại có xu hướng tăng cao; điều này vừa do trẻ chậm chiều cao nhưng lại tăng cân nhanh do tăng cảm giác thèm ăn. Tỷ lệ thừa cân, béo phì rất cao, lên đến 66,9% (bảng 3.2). Kết quả

này của chúng tôi cũng phù hợp với tác giả Mesut 2022, tác giả chỉ ra tỷ lệ béo phì ở trẻ mắc hội chứng Cushing là từ 70-95%. Tác giả giải thích nguyên nhân khiến trẻ mắc hội chứng Cushing thừa cân béo phì là do: i) thúc đẩy quá trình tạo mỡ, tích tụ mỡ nội tạng, nhất là ở vùng bụng; ii) phì đại tế bào mỡ do tăng tổng hợp và dự trữ lipid; iii) tăng sản mô mỡ bằng cách tăng biệt hóa tế bào tiền mỡ thành tế bào mỡ trưởng thành; iv) góp phần thêm đó là do chế độ ăn có hàm lượng chất béo và calo cao [6]. Đi kèm với tình trạng thừa cân béo phì là tăng men gan, gan nhiễm mỡ. Kết quả từ hình 3.1 cho thấy tỷ lệ trẻ có tăng men gan là 23% và gan nhiễm mỡ là 10,3%. Tác giả Lodish và cộng sự (2018) chỉ ra rằng triệu chứng tăng cân nhanh kết hợp với chậm tăng trưởng là phổ biến nhất ở trẻ em mắc hội chứng Cushing thứ phát [1]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, các bậc phụ huynh thường không chỉ ra được tốc độ thay đổi chiều cao, cân nặng của trẻ. Mà đây là nghiên cứu mô tả cắt ngang nên chúng tôi không có bằng chứng về tình trạng tăng cân và chậm chiều cao của trẻ. Do đó cần những nghiên cứu theo dõi dọc để chỉ ra được bằng chứng về các triệu chứng này.

Hình 3.1 cho thấy có tới 160/194 (82,9%) số trẻ có suy thượng thận với nồng độ cortisol 7-8 giờ thấp. Rất may mắn trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trẻ nào mắc đái tháo đường hay rối loạn dung nạp glucose máu. Tuy nhiên có 9 trẻ có tình trạng kháng insulin, với chỉ số insulin tăng cao khi glucose máu bình thường. Tác giả Lodish và cộng sự chỉ ra rằng: ảnh hưởng của việc sử dụng glucocorticoids đối với glucose máu được quan sát thấy trong vòng vài giờ sau khi dùng liều glucocorticoids và dường như phụ thuộc vào liều lượng. Glucose máu sau ăn thường hay thay đổi hơn so với glucose máu lúc đói. Tăng glucose máu lúc đói có thể thấy ở những bệnh nhân dùng liều glucocorticoids cao hơn một lần mỗi ngày hoặc liều hai lần mỗi ngày hoặc với dexamethasone [1]. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi không có trẻ nào được làm glucose máu sau ăn mà chỉ làm glucose máu đói. Đó có thể là lý do mà chúng tôi không phát hiện trường hợp nào bị rối loạn glucose máu. Với những bệnh nhân có tăng insulin, cần thiết phải làm xét nghiệm glucose sau ăn để cảnh báo với gia đình trẻ về nguy cơ đái tháo đường typ 2.

Xét nghiệm lipid máu cho thấy có 11,8% trẻ có tăng triglyceride máu và tới 44,6% số trẻ có tăng cholesterol máu (hình 3.1). Tác giả Mesut và cộng sự (2022) chỉ ra tỷ lệ rối loạn mỡ máu ở người mắc hội chứng Cushing lên đến 70% [6].

Tuy nhiên tỷ lệ này tác giả đề cập đến nhóm dân số chung, chủ yếu là người trưởng thành mắc hội chứng Cushing nên tỷ lệ tăng lipid máu có lẽ sẽ cao hơn ở trẻ em.

Hình 3.1 cho thấy tỷ lệ hạ canxi máu là 12,8% và tỷ lệ thiếu vitamin D lên tới 23%. Từ những năm 1950-1980, các tác giả đã chỉ ra rằng việc điều trị glucocorticoids kéo dài sẽ làm ảnh hưởng tiêu cực đến chuyển hóa canxi và tăng nguy cơ loãng xương. Tác dụng phụ của glucocorticoids trên chuyển hóa canxi là do các cơ chế sau: i) giảm hấp thu canxi tại ruột; ii) giảm tái hấp thu canxi và phospho tại thận; iii) tăng hủy xương. Tất cả các cơ chế này dẫn đến cân bằng canxi âm tính và gây ra loãng xương đặc biệt ở những người thiếu vitamin D [7]. Tác giả Ringe và cộng sự (2000) đã khuyến cáo việc bổ sung canxi kết hợp với vitamin D giúp giảm nguy cơ loãng xương ở những người sử dụng glucocorticoids kéo dài [8].

V. KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

Hội chứng Cushing thứ phát ở trẻ em gây ra những hậu quả nặng nề về chuyển hóa như kháng insulin, tăng mỡ máu, thiếu canxi, vitamin D, chậm phát triển thể chất với chiều cao thấp nhưng BMI tăng cao.

Các nhân viên y tế cần chỉ định glucocorticoids một cách hợp lý để tránh hậu quả mắc hội chứng Cushing thứ phát ở trẻ; mặt khác cần nhận biết sớm các dấu hiệu của hội chứng Cushing thứ phát để có sự điều chỉnh phù hợp trong điều trị cũng như phòng ngừa các biến

chứng có thể xảy ra.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Lodish M.B, Keil M.F & Strataks C.A.** Cushing syndrome in pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018 Jun; 47(2): 451-462. doi: 10.1016/j.ecl.2018.02.008
- Chaudhry H.S & Singh G.** Cushing Syndrome. [Updated 2023 Jan 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470218/>
- Ahmed S.M, Ahmed S.F, Othman S, et al.** Topical corticosteroid-induced iatrogenic cushing syndrome in an infant; a case report with literature review. *Annals of Medicine and Surgery*, 2021, 71: 102978. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102978>
- Doctor's articles** | Published on: Jan 21, 2015 | Doctor's Articles, Medication Induced Cushing's. <https://csrf.net/doctors-articles/med-induced-cushings/medication-induced-cushings/>
- Patt H, Bangdgar T, Lila A, et al.** Management issues with exogenous steroid therapy. *Indian J Endocrinol Metab*, 203 Dec, 17(3): S612-S617. doi: 10.4103/2230-8210.123548
- Savas M, Mehta S, Agrawal N, et al.** Approach to the Patient: Diagnosis of Cushing Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022 Nov, 107(11): 3162–3174. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac492>
- Caniggia A, Nuti R, Lore F, et al.** Pathophysiology of the adverse effects of glucoactive corticosteroids on calcium metabolism in man. *Journal of Steroid Biochemistry*, 1981 Dec, 15: 153-161. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(81\)90270-3](https://doi.org/10.1016/0022-4731(81)90270-3)
- Hopkins R.L & Leinung M.C.** Exogenous Cushing's Syndrome and Glucocorticoid Withdrawal. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2005, 34: 371-384.

KHẢO SÁT ĐỘ DÀY TRUNG TÂM GIÁC MẠC TRÊN BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG GIẢ TRÓC BAO VÀ GLÔCÔM GIẢ TRÓC BAO

Đoàn Kim Thành¹, Lê Kim Ngân¹, Nguyễn Hữu Chức¹,
Mai Anh Duy¹, Trang Thanh Nghiệp²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hội chứng giả tróc bao (Pseudoexfoliation syndrome – PEX) là một bệnh lý vi sợi liên quan đến tuổi và có tính chất hệ thống. Hội chứng này đặc trưng bởi sự sản xuất và lắng đọng

chất liệu dạng hạt ngoại bào trong mô, và được tìm thấy trong tiền phòng. Chất liệu giả tróc được tìm thấy trong bao thủy tinh thể, ria đồng tử, mống mắt, tế bào biểu mô thể mi không sắc tố, dây chằng Zinn, mạng lưới bè và tế bào nội mô giác mạc, cấu trúc góc tiền phòng, và một phần dịch kính trước. Về sinh bệnh học, nhiều ý kiến cho rằng hội chứng giả tróc bao ảnh hưởng trực tiếp đến tế bào nội mô giác mạc. Ngoài ra, sự hiện diện của vật liệu giả tróc bao ở nhu mô trước giác mạc và sự giảm mật độ tế bào nhu mô được cho là nguyên nhân gây độ dày trung tâm giác mạc mỏng hơn trên mắt hội chứng giả tróc bao. Đo độ dày trung tâm giác mạc có ý nghĩa quan trọng ở bệnh nhân mắc glôcôm. Vậy ở bệnh nhân Việt Nam, sự thay đổi này như thế nào? Ý nghĩa lâm sàng trong tiền lượng nguy

¹Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

²Bệnh viện Mắt Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Kim Thành

Email: dkthanh1605@gmail.com

Ngày nhận bài: 4.2.2024

Ngày phản biện khoa học: 20.3.2024

Ngày duyệt bài: 10.4.2024