
Research Paper

Prevalence of Cushing's Syndrome and Investigate Plasma Cortisol Levels in Children with Steroid Resistant Nephrotic Syndrome

Duong Thi Thanh Binh^{1,*}, Nguyen Thu Huong¹, Truong Manh Tu¹,
Nguyen Thi Linh², Nguyen Phu Dat³

¹Vietnam National Children's Hospital, 18/879 La Thanh, Dong Da, Hanoi, Vietnam

²Bac Ninh Obstetrics and Pediatrics Hospital, Huyen Trang, Dai Phuc, Bac Ninh, Vietnam

³Hanoi Medical University, No.1 Ton That Tung, Kim Lien, Dong Da, Hanoi, Vietnam

Received 26 June 2020

Revised 29 June 2020; Accepted 29 June 2020

Abstract

Objectives: to determine the prevalence of Cushing's syndrome and investigate plasma cortisol levels in children with SRNS. **Subjects:** 182 children with SRNS at Vietnam National Children's Hospital from June 2018 to July 2019 were involved in the study. **Methods** Describe and cross-sectional study. **Results:** The prevalence of Cushing syndrome in children with SRNS was 37.4%, mainly in man (78%) and the group of children from 2 to 10 years old. Duration of using corticoid below 5 years had the prevalence of Cushing syndrome was 27.2%. Low plasma cortisol levels in children with Cushing syndrome accounted for 60.3%, markedly low when children with changes in body shape as round face (100%), weight gain (91.2%), central fat (94.1%) and hirsutism (82.4%). **Conclusion:** children with SRNS had a high rate of Cushing's syndrome, mainly in boys and ages from 2 to 10 years old. Plasma cortisol levels decreased clearly in 2 children with Cushing's syndrome with changes in body shape or round face, weight gain, central fat, hirsutism.

Keywords: Cushing syndrome, Steroid resistant nephrotic syndrome (SRNS).

* Corresponding author.

E-mail address: dranhhoa@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/jprp.v4i3.188>

Tỷ lệ hội chứng Cushing và khảo sát nồng độ Cortisol máu trên bệnh nhân hội chứng thận hư kháng Corticosteroid

Dương Thị Thanh Bình^{1,*}, Nguyễn Thu Hương¹, Trương Mạnh Tú¹,
Nguyễn Thị Linh², Nguyễn Phú Đạt³

¹Bệnh viện Nhi Trung ương, 18/879 La Thành, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

²Bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh, Huyện Quang, Đại Phúc, Bắc Ninh, Việt Nam

³Trường Đại học Y Hà Nội, Số 1 Tôn Thất Tùng, Kim Liên, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 26 tháng 6 năm 2020

Chỉnh sửa ngày 29 tháng 06 năm 2020; Chấp nhận đăng ngày 29 tháng 6 năm 2020

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Hội chứng thận hư (HCTH) kháng corticoid khiến trẻ phải nhập viện nội trú nhiều lần tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Phác đồ điều trị: corticoid liều cao, kéo dài kết hợp với thuốc ức chế miễn dịch, khiến trẻ có nguy cơ cao mắc hội chứng Cushing do thuốc cùng nhiều biến chứng bệnh khác. Mục tiêu: Xác định tỷ lệ hội chứng Cushing, khảo sát nồng độ Cortisol máu trên trẻ mắc HCTH kháng thuốc. Đối tượng: 182 trẻ HCTH kháng thuốc tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 6/2018 đến 7/2019. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca bệnh. Kết quả: Tỷ lệ hội chứng Cushing ở trẻ mắc HCTH kháng thuốc: 37,4%, chủ yếu gặp giới nam (78%) và nhóm 2-10 tuổi (23,6%). Thời gian sử dụng corticoid <5 năm có tỷ lệ mắc hội chứng Cushing: 27,2%. Nồng độ cortisol máu thấp trong nhóm có cushing chiếm 60,3%, thấp rõ khi trẻ có các thay đổi hình thể hay gặp: mặt tròn (100%), tăng cân (91,2%), béo trung tâm (94,1%) và rậm lông (82,4%). Kết luận: trẻ mắc HCTH kháng thuốc có tỷ lệ mắc hội chứng Cushing cao, gặp nhiều ở nhóm trẻ nam, nhóm tuổi 2-10. Nồng độ cortisol máu giảm rõ trẻ có hội chứng cushing với các biểu hiện thay đổi hình thể hay gặp mặt tròn, tăng cân, béo trung tâm, rậm lông.

Từ khóa: Hội chứng Cushing, hội chứng thận hư (HCTH) kháng corticosteroid.

1. Đặt vấn đề

Theo thống kê của Bệnh viện Nhi Trung ương từ 1981-1990 số trẻ bị HCTH chiếm 1,7% tổng số bệnh nhân điều trị nội trú và chiếm 46,6% số bệnh nhân của khoa Thận-tiết niệu [1]. Trong đó tỉ lệ trẻ mắc HCTH kháng steroid chiếm 10,4% tổng số bệnh nhân nhập viện [1, 2]. Điều trị và

theo dõi HCTH kháng thuốc vẫn luôn là một thử thách lớn đối với bác sỹ lâm sàng với các biến chứng nặng nề: trụ mạch, rối loạn nước điện giải,... hoặc tiến triển đến bệnh thận giai đoạn cuối [3]. Trẻ bệnh cần phải sử dụng corticoid liều cao, kéo dài có thể dẫn đến nguy cơ gây hội chứng Cushing. Trên thế giới có nhiều công trình nghiên cứu về tác dụng không mong muốn của việc điều trị corticoid trong một số bệnh như bệnh viêm khớp, bạch cầu cấp, hen phế quản. Ở trong nước, chưa có nghiên cứu về tác dụng không mong muốn của corticoid đặc biệt

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: dranhhoa@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/jprp.v4i3.188>

HC Cushing trên nhóm bệnh nhân HCTH kháng thuốc. Đề tài được tiến hành với mục tiêu: *Xác định tỷ lệ chứng Cushing và khảo sát nồng độ Cortisol máu trên bệnh nhân mắc hội chứng thận hư kháng thuốc.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng nghiên cứu

182 bệnh nhân bị HCTHKT được theo dõi và điều trị tại khoa Thận-Lọc máu, Bệnh viện Nhi Trung ương từ 6/2018 đến 7/2019.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

+ Đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HCTH kháng thuốc theo KDIGO 2012 [5]: khi điều trị không đạt lui bệnh sau

- 6 tuần prednisone 2 mg/kg/ngày liên tục hoặc

- 4 tuần điều trị tấn công prednisone 2 mg/kg/ngày + 3 liều Methylprednisolone 1g/1.73 m² da/ngày dùng cách ngày hoặc

- 4 tuần prednisone 2 mg/kg/ngày mỗi ngày liên tục sau đó 4 tuần prednisone 2 mg/kg/ngày cách ngày.

+ Được chẩn đoán theo tiêu chuẩn Aron 2001[6]: Thay đổi hình thể như tăng cân, béo phì đặc biệt vùng trung tâm, bướng mỡ sau gáy (cổ trâu), chân tay gầy. Mặt tròn,

đỏ, rạn da, rậm lông, trứng cá. Cơ tứ chi teo, yếu mỏi,...

Tiêu chuẩn loại trừ

- HCTH bẩm sinh hoặc thứ phát.

- Bệnh nhân HCTH kháng thuốc có biểu hiện HC Cushing đã tìm được nguyên nhân không do thuốc (u tuyến yên, u thượng thận, u gây tăng tiết ACTH ngoài tuyến yên,...)

- Bệnh nhân có các bệnh lý toàn thân nặng (shock, suy hô hấp nặng,...)

2.2. Phương pháp nghiên cứu Mô tả- cắt ngang hàng loạt ca bệnh

3. Kết quả nghiên cứu

182 bệnh nhân được chẩn đoán HCTHKT theo tiêu chuẩn KDIGO 2012.

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình là 8,6 tuổi, thấp nhất: 2 tuổi và nhiều tuổi nhất: 16 tuổi. Tỷ lệ nhóm từ 2- 10 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 69,2%. Tỷ lệ nam/ nữ là 3,5/1.

Tỷ lệ hội chứng Cushing trên trẻ bị HCTH kháng corticosteroid

Bảng 1. Tỷ lệ HC Cushing trên bệnh nhân mắc HCTH kháng thuốc

Đặc điểm	n	Ti lệ
Có HC Cushing	68	37,4
Không có HC Cushing	114	62,6
Tổng	182	100,0

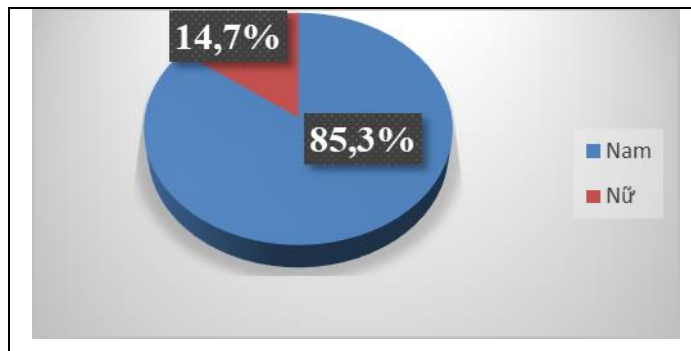
Nhận xét: Tỷ lệ hội chứng Cushing là 37,4%.

Bảng 2. Tỷ lệ HC Cushing theo nhóm tuổi và thời gian điều trị

		Có HC Cushing		Không HC Cushing	
		n	Tỷ lệ	n	Tỷ lệ
Nhóm tuổi	2-10 tuổi	43	23,6 %	83	45,6 %
	>10 tuổi	25	13,8 %	31	17,0 %
Thời gian điều trị	< 5 năm	50	27,5	108	59,3
	≥ 5 năm	18	9,9 %	6	3,3 %

Nhận xét: tỷ lệ bị hội chứng Cushing cao (23,6 %) ở nhóm tuổi 2-10 tuổi.

Nhóm trẻ sử dụng corticoid < 5 năm có tỷ lệ mắc hội chứng Cushing cao là 27,5 % .
Tỷ lệ hội chứng Cushing theo giới:



Biểu đồ 1. Phân bố bệnh nhân HC Cushing theo giới.

Nhận xét: Đa số trẻ nam bị HC Cushing chiếm 85,3%, cao hơn nhóm bệnh nhân nữ chỉ chiếm 14,7%. Tỷ lệ nam / nữ = 5,8/1.

- Biểu hiện hình thể hay gặp của hội chứng Cushing do thuốc

Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất là mặt tròn chiếm tỷ lệ 100%, tăng cân chiếm 91,2%, béo trung tâm 94,1% và rậm lông là 82,4%, chuột rút 47%, đỏ da, rạn da 25%, teo cơ, yếu mỗi cơ: 17,6 %

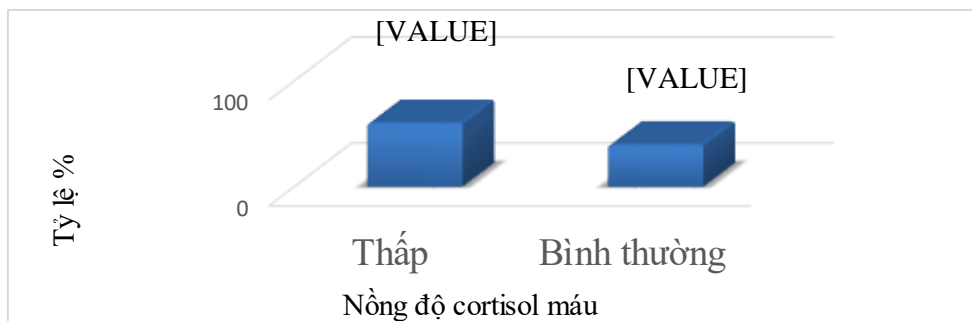
3.3. Khảo sát nồng độ cortisol trên bệnh nhân hội chứng thận hư kháng corticoid

Nồng độ cortisol máu buổi sáng (Biểu đồ 2).

Nồng độ cortisol máu buổi sáng và 1 số yếu tố liên quan (Bảng 3).

4. Bàn luận

Glucocorticoid được đưa vào điều trị trong y học lần đầu tiên vào năm 1948 để điều trị viêm khớp. Từ đó đến nay đã được ứng dụng rộng rãi trong điều trị các bệnh lý tự miễn, hô hấp, thận, nội tiết. Song song với đó là những tác dụng không mong muốn của thuốc với bệnh nhân cũng ngày một rõ ràng hơn [7].



Biểu đồ 2. Phân bố bệnh nhân theo nồng độ cortisol máu buổi sáng.
Nhận xét: Bệnh nhân có nồng độ cortisol máu buổi sáng giảm: 60,3%.

Bảng 3. Nồng độ cortisol máu buổi sáng và 1 số yếu tố liên quan

		Cortisol máu thấp		Cortisol máu bình thường		P
		n	%	n	%	
Hội chứng cushing	Có	41	60.3	27	39.7	0.001
	Không	28	24.6	86	75.4	
Thời gian mắc HCTH	< 5 năm	59	37.3	99	62.7	0.6
	> 5 năm	10	41.7	14	58.3	
Mặt tròn	có	42	60.0	28	40.0	0.001
	không	27	24.1	85	75.9	
Béo trung tâm	Có	40	62.5	24	37.5	0.001
	Không	29	24.6	89	75.4	
Tăng cân	Có	36	58.1	26	41.9	0.001
	không	33	27.5	87	72.5	
Rậm lông	Có	38	65.5	20	34.5	0.001
	không	31	25	93	75	

Nhận xét: Nhóm có hội chứng cushing, với các biểu hiện hình thể (mặt tròn, béo trung tâm, tăng cân nhanh, rậm lông) có nồng độ cortisol máu giảm hơn rõ rệt so với nhóm còn lại $p=0,001$.

Trong thời gian từ 01/8/2017 đến 31/7/2018 có 182 bệnh nhân mắc HCTHKT được tham gia vào nghiên cứu. Tuổi trung bình là 8,6 tuổi cao hơn kết quả của tác giả Phạm Văn Đэм tuổi trung bình của bệnh nhân HCTHKT tại Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2015 là $5,6\pm 3$ tuổi [8]. Sự khác biệt này là do cỡ mẫu của chúng tôi lớn hơn. Tuổi trung bình của bệnh nhân mắc HC Cushing là 8,8 tuổi cao hơn so với tác giả Bé Hà Thành năm 2018 [9]. Tỷ lệ nam bị hội chứng Cushing trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nữ điều này là phù hợp vì tỷ lệ nam bị HCTHKT cao hơn nữ.

Có 68/182 bệnh nhân HCTHKT có biểu hiện HC Cushing tỷ lệ này cao hơn rất nhiều so với tỷ lệ HC Cushing nội sinh và cao hơn so với một số nghiên cứu trước tại Anh sử dụng Coricoid đường uống liên tục trong ít nhất 30 ngày thì có 10% bệnh nhân có biểu hiện của hội chứng Cushing. Theo nghiên cứu của tác giả Fardet Lvà cộng sự vào năm 2007 tại Pháp trên 80 bệnh nhân dùng glucocorticoid tỷ lệ bệnh nhân có

biểu hiện HC Cushing là 30% [10]. Nhóm trẻ 2-10 tuổi số bệnh nhân bị hội chứng Cushing cao nhất (Bảng 2) do nhóm tuổi này phù hợp với nhóm mắc HCTHKT nhiều nhất. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng sử dụng corticoid đường uống là nguyên nhân hay gặp nhất của hội chứng Cushing do thuốc với liều dùng trên $7,5\text{mg}/\text{ngày}$ có nguy cơ ức chế trục dưới đồi- tuyến yên- thượng thận. Các biểu hiện hay gặp nhất của hội chứng Cushing trên bệnh nhân HCTHKT là mặt tròn (100%) tăng cân (91%), béo trung tâm (94%), kết quả này tương đương với kết quả của tác giả Bé Hà Thành 2018 [9]. Đây là hậu quả của sự tăng lipoprotein lipase trong các mô mỡ và đặc biệt là chất béo nội tạng. Dấu hiệu rậm lông trên bệnh nhân của chúng tôi có tỷ lệ 82,4% chủ yếu là lông trên mặt, sau gáy, ít có ở thân mình và chân tay. Điều này có lẽ vì hội chứng Cushing do glucocorticoid không có tăng sản thượng thận vì vậy dấu hiệu do tăng androgen ít hơn.

Sử dụng corticosteroid ngoại sinh kéo dài dẫn đến tình trạng ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận đã được mô tả từ lâu. Có 69/182 bệnh nhân HCTHKT có nồng độ cortisol máu buổi sáng thấp chiếm 37,9%. Nhóm bệnh nhân bị HC Cushing có nồng độ cortisol máu buổi sáng thấp chiếm đa số với tỷ lệ 60,3% (biểu đồ 3.2) cho thấy tỷ lệ bệnh nhân suy tuyến thượng thận thứ phát cao. Nhóm có hội chứng cushing, với các biểu hiện hình thể (mặt tròn, béo trung tâm, tăng cân nhanh, rậm lông) có nồng độ cortisol máu giảm hơn rõ rệt so với nhóm còn lại $p=0,001$. Không có sự khác biệt về nồng độ cortisol máu thấp với thời gian điều trị và liều prednisolon đang dùng ($p>0,05$).

Kết quả nghiên cứu tương đương với các tác giả Bé Hà Thành (49,2%) [9]. Sự ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận có thể kéo dài đến bốn tuần sau khi tiêm thuốc một lần, mặc dù sự phục hồi của trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận về bình thường có thể mất nhiều thời gian hơn tùy thuộc vào liều lượng và tần suất dùng thuốc.

Trong thời gian nghiên cứu chúng tôi không gặp bệnh nhân có cơn suy tuyến thượng thận cấp do đặc thù thu thập số liệu không phải tại khu vực cấp cứu. Trong 182 bệnh nhân HCTH kháng corticosteroid có 9 bệnh nhân đã ngừng sử dụng corticosteroid từ 3 đến 6 tháng, có 1 bệnh nhân có nồng độ cortisol thấp, không có biểu hiện cushing có lẽ là do trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận chưa hồi phục. Một số báo cáo cũng chỉ ra sự xuất hiện của hội chứng Cushing không phụ thuộc vào đường dùng và thời gian dùng thuốc. Một nghiên cứu Broersen [11] cho thấy tác dụng ức chế tuyến thượng thận mạnh mẽ của các corticosteroid. Sử dụng thuốc theo đường uống, tiêm, bôi ngoài da hay đường xịt, hít đều có nguy cơ gây suy tuyến thượng thận. Trong đó tỷ lệ suy thượng thận cao ở bệnh

nhân dùng corticosteroid đường uống là 48,8% và tiêm nội khớp là 52,2%.

5. Kết luận

Tỷ lệ Cushing do thuốc ở nhóm bệnh nhân hội chứng thận hư kháng thuốc cao (37,4%), gặp nhiều ở nhóm trẻ nam, nhóm tuổi 2-10. Nồng độ cortisol máu giảm rõ khi trẻ có hội chứng cushing (60,3%), cùng với các biểu hiện thay đổi hình thể hay gặp mặt tròn, tăng cân, béo trung tâm, rậm lông. Do đó cần quan tâm đến những tác dụng không mong muốn của corticoid và cân nhắc rút corticoid một cách hợp lý trong điều trị.

Tài liệu tham khảo

- [1] Le Nam Tra, Tran Dinh Long, Do Bich Hang, The situation of nephrology and urology in children treated at the National Hospital of Pediatrics 1981 - 1990, Yearbook of Pediatric Researches of the NHP, 1994, pp. 61 - 162 (in Vietnamese).
- [2] Nguyen Thi Thuy Lien, Research on nephrology and urology model at the Nephrology and Hemodialysis Department of the Vietnam National Children's Hospital from July 2017 to June 2018, Thesis of Medicine Master, Hanoi Medical University, 2018 (in Vietnamese).
- [3] P. Niaudet, M.F. Gagnadox, M. Broyer M, Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome, *Advances in nephrology* 23 (1998) 43-61.
- [4] KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis, *Official Journal Of the international Society Of nephrology* 2(2) (2012) 172-176.
- [5] D.C. Aron, *Glucocorticoids and Adrenal androgen. Basic and clinical Endocrinology*, 6th ed, McGraw-Hill, 2001, pp. 373-374.
- [6] F. Azizi, A. Jahed, M. Hedayati et al., Outbreak of exogenous Cushing's syndrome due to unlicensed medications, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 69(6) (2008) 921-925.

- [7] Pham Van Dem, Nguyen Thu Huong, Nguyen Thi Quynh huong et al. Clinical and paraclinical manifestations and treatment results of steroid-resistant nephrotic syndrome at the Nephrology and Hemodialysis Department of the Vietnam National Children's Hospital. *VNU Journal of Science* 32(1) (2016) 41 - 46 (in Vietnamese).
- [8] Be Ha Thanh, Nguyen Phu Dat, Some associated factors cause glucocorticoid cushing syndrome, *Vietnam Medicine Journal* 472 (2018) 382-388 (in Vietnamese).
- [9] L. Fardet, A. Flahault, A. Kettaneh et al., Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion, *Br J Dermatol* 157(1) (2007) 142-8
- [10] B.S. Berthon, L.K. MacDonald-Wicks, L.G. Wood, A systematic review of the effect of oral glucocorticoids on energy intake, appetite, and body weight in humans, *Nutrition Research* 34(3) (2014) 179-190.