

NGHIÊN CỨU CHỨC NĂNG TUYẾN THƯỢNG THẬN BẰNG NGHIỆM PHÁP SYNACTHEN Ở BỆNH NHI HỘI CHỨNG THẬN HƯ SAU ĐIỀU TRỊ TẤN CÔNG PREDNISOLON

Đỗ Thị Thiên An¹, Hoàng Thị Thủy Yên²,
Nguyễn Thị Diễm Chi³, Lê Thị Phương Anh³

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Việc sử dụng kéo dài của prednison trong điều trị hội chứng thận hư đã gây suy thượng thận thứ cấp do trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận bị ức chế.

Mục tiêu: Đánh giá chức năng tuyến thượng thận bằng nghiệm pháp Synacthen (tetracosactid) và các yếu tố liên quan đến chức năng tuyến thượng thận ở bệnh nhi hội chứng thận hư sau điều trị tấn công prednisolon.

Phương pháp: Nghiên cứu được thực hiện trên 30 bệnh nhi hội chứng thận hư đã được điều trị prednisolon 2mg/kg/ngày trong ít nhất 4 tuần.

Kết quả: Tỷ lệ suy thượng thận: 93,33%. Không có mối liên hệ giữa chức năng thượng thận với thời gian và số lần điều trị ($p > 0,05$). Không có mối liên hệ giữa nồng độ cortisol máu 0' và 30' ($p > 0,05$). Có mối tương quan nghịch chặt chẽ giữa nồng độ cortisol máu 0' và tỷ lệ cortisol 30'/cortisol 0' ($r_s = -0,875$, $p < 0,05$).

Từ khóa: tuyến thượng thận, nghiệm pháp Synacthen

ABSTRACT

STUDY ON THE FUNCTION OF THE ADRENAL GLANDS BY SYNACTHEN TEST IN PEDIATRIC NEPHROTIC SYNDROME AFTER PREDNISOLONE ATTACKS TREATMENT

Do Thi Thien An¹, Hoang Thi Thuy Yen²,
Nguyen Thi Diem Chi³, Le Thi Phuong Anh³

Background: The prolonged use of prednisone in the treatment of nephrotic syndrome caused secondary adrenal insufficiency due to the hypothalamic - pituitary - adrenal suppression.

Objective: to evaluate the functions of the adrenal gland and the factors involved in adrenal function by Synacthen (tetracosactide) test in pediatric nephrotic syndrome after prednisolone treatment attacks.

Methods: The study was performed on 30 patients with nephrotic syndrome who were treated by prednisolone 2mg/kg/day for at least 4 weeks.

Results: The rate of adrenal insufficiency: was 93.33%. There was no relationship between adrenal function with time of treatment and number of treatment ($p > 0.05$). There was no relationship between blood cortisol levels 0' and 30' ($p > 0.05$). There was a negative correlation between blood cortisol levels 0' and ratio cortisol 30'/cortisol 0' ($r_s = -0.875$, $p < 0.05$).

Key words: adrenal glands, Synacthen test

1. Trường Cao đẳng Y tế Khánh Hòa,
2. Bộ môn Nhi, Đại học Y Dược Huế,
3. Bệnh viện Trung ương Huế

- Ngày nhận bài (received): 18/8/2015; Ngày phản biện (revised): 27/8/2015;
- Ngày đăng bài (Accepted): 7/9/2015
- Người phản biện: Trần Kiêm Hào
- Người phản hồi (Corresponding author): Hoàng Thị Thủy Yên
- Email: thuyyenhoangthi@yahoo.com

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng thận hư (HCTH) là một tập hợp triệu chứng thể hiện bệnh lý cầu thận mà nguyên nhân phần lớn là vô căn. Tuy vậy, cơ chế bệnh sinh còn phức tạp và chưa được hiểu biết hết, và biện pháp điều trị chính từ trước tới nay vẫn là prednisolon. Tuy nhiên, việc sử dụng prednisolon kéo dài đã mang lại một số tác dụng không mong muốn, hay gặp nhất là hội chứng Cushing do thuốc với các mức độ khác nhau. Suy thượng thận thứ phát là kết quả khó tránh khỏi khi điều trị prednisolon kéo dài do trực dưới đồi – tuyến yên – tuyến thượng thận bị ức chế, nặng hơn là gây teo vỏ thượng thận. Do đó việc đánh giá chức năng tuyến thượng thận khi sử dụng prednisolon điều trị hội chứng thận hư là cần thiết. Trong số này, nghiệm pháp động đã được chứng minh tính ưu việt trong đánh giá chức năng trực dưới đồi – tuyến yên – tuyến thượng thận. Vì vậy đề tài được tiến hành nhằm 2 mục tiêu: 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và chức năng của tuyến thượng thận bằng nghiệm pháp Synacthen (tetracosactid) ở bệnh nhi hội chứng thận hư sau điều trị tấn công prednisolon.

2. Tìm hiểu các yếu tố liên quan đến chức năng tuyến thượng thận của bệnh nhi hội chứng thận hư sau điều trị tấn công prednisolon.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 30 bệnh nhi được chẩn đoán hội chứng thận hư theo tiêu chuẩn của Bách khoa thư Bệnh học, đã được điều trị tấn công prednisolon liều lượng 2mg/kg/ngày ≥ 4 tuần.

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Nhi Bệnh viện Trung ương Huế.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 4/2011 đến tháng 6/2015.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả theo dõi dọc

Phương pháp tiến hành nghiệm pháp Synacthen:

Bệnh nhi đã được điều trị tấn công ít nhất 4 tuần được cho nghỉ thuốc prednisolon ít nhất 24 giờ trước khi chuyển sang điều trị duy trì:

Lấy máu buổi sáng để làm xét nghiệm cortisol trước tiêm Synacthen

Tiêm bắp 250 μ g Synacthen nếu trẻ > 2 tuổi, 125 μ g Synacthen nếu trẻ < 2 tuổi.

Lấy máu xét nghiệm lại cortisol sau đó 30 phút.

Kết quả nghiệm pháp Synacthen [13], [14]

Suy thượng thận:

Không đáp ứng khi nồng độ cortisol 30' < 2 lần nồng độ cortisol 0'.

Đáp ứng 1 phần khi: Nồng độ cortisol 30' ≥ 2 lần nồng độ cortisol 0' và nồng độ cortisol 30' ≤ 550 nmol/L

Đáp ứng tốt thể hiện chức năng tuyến thượng thận bình thường: Nồng độ cortisol 30' ≥ 2 lần nồng độ cortisol 0' và nồng độ cortisol 30' > 550 nmol/L.

Xử lý số liệu bằng phương pháp thống kê y học trên phần mềm Medcalc®10.0 và Microsoft Excel 2007.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng	n	%
Mặt tròn	30	100
Tăng cân	30	100
Béo trung tâm	30	100
Rậm lông	15	55,56
Tăng huyết áp	10	37,03
Da đỏ, rạn da	5	18,51
Trứng cá	5	18,51
Chuột rút, tetani	2	7,41
Chậm dậy thì	0	0,00
Chậm phát triển chiều cao	15	50,00%

Bảng 2. Chức năng tuyến thượng thận và đáp ứng điều trị prednisolon

Chức năng TTT Đáp ứng điều trị	Suy thượng thận		Không suy thượng thận		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Đề kháng	4	66,67	2	33,33	6	100
Không đề kháng	24	100	0	0	24	100
χ^2, p	$\chi^2 = 4,051, p < 0,05$					

Bảng 3. Các yếu tố liên quan đến chức năng tuyến thượng thận

Chức năng tuyến thượng thận		Số lần tấn công	Thời gian tấn công
	n	30	17
	r_s	- 0,122	0,014
	p	> 0,05	> 0,05

Bảng 4. Liên quan giữa nồng độ cortisol 0' với 30', với sự gia tăng nồng độ cortisol

Cortisol 0'		Cortisol 30'	Cortisol 30'/Cortisol 0'
	n	30	30
	r_s	0,351	- 0,875
	p	> 0,05	< 0,05

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng

Sau điều trị tấn công prednisolon ≥ 4 tuần trong nhóm nghiên cứu tỷ lệ có kiểu hình Cushing là 100%. Ngoài các triệu chứng thường gặp như: Mặt tròn đỏ, tăng cân, béo trung tâm là các triệu chứng cần thiết để chẩn đoán hội chứng Cushing bệnh nhi có các triệu chứng khác theo thứ tự tỷ lệ giảm dần như: rậm lông, tăng huyết áp, da mỏng đỏ, rạn da, mụn trứng cá, chuột rút, tetani. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Hoàng Thị Thủy Yên [3]. Triệu chứng da mỏng đỏ, rạn da thường xuất hiện muộn khi bệnh nhi đã dùng prednisolon kéo dài > 1 năm.

Về đặc điểm phát triển chiều cao, tỷ lệ bệnh nhi chậm phát triển chiều cao là 50%. Tuy nhiên, chậm tăng trưởng sẽ hết khi ngừng thuốc, đa số trẻ sẽ hồi phục chiều cao trong giai đoạn liệu pháp thay thế [11].

4.2. Chức năng tuyến thượng thận và đáp ứng điều trị prednisolone

Bảng 2 cho thấy tỷ lệ suy thượng thận ở nhóm không đề kháng prednisolon cao hơn nhóm đề kháng prednisolon. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Lê Nam Trà đã nghiên cứu nồng độ cortisol máu trước và sau điều trị prednisolon trên 31 trẻ bị hội chứng thận hư tiên phát cho thấy nồng độ cortisol máu trước và sau điều trị ở nhóm trẻ HCTH nhạy cảm đều thấp hơn nhóm đề kháng corticoid [2]. Đối với nhóm không đề kháng prednisolon, nồng độ cortisol máu giảm là do mất protein mang qua nước tiểu do tính chất mất protein niệu chọn lọc. Thêm vào đó, sự suy giảm đáp ứng với ACTH đã được báo cáo ở những bệnh nhi HCTH nhạy cảm corticoid và nguy cơ tái phát thường xuyên. Nhóm HCTH đáp ứng cao hơn với ACTH gợi ý một sự kém nhạy cảm

với corticoid nhưng ít nguy cơ tái phát [5], [8], [10].

4.3. Các yếu tố liên quan đến chức năng tuyến thượng thận

Theo nghiên cứu của Hoàng Thị Thủy Yên [4] thì có sự liên quan giữa suy thượng thận và số lần tấn công nhưng trong nghiên cứu của tôi không có sự liên quan giữa 2 yếu tố này. Nguyên nhân là vì sự khác nhau trong việc chọn đối tượng nghiên cứu, tác giả Hoàng Thị Thủy Yên đánh giá chức năng tuyến thượng thận vào lúc bệnh nhi gần và ngưng thuốc hoàn toàn, còn nghiên cứu này đánh giá chức năng tuyến thượng thận vào lúc bệnh nhi sau ít nhất 4 tuần tấn công. Theo Axelrod L., với thời gian và liều dùng hàng ngày như trong nghiên cứu này đều có nguy cơ suy thượng thận bất kể là tấn công bao nhiêu lần [6].

Để loại trừ ảnh hưởng của prednisolon lên chức năng tuyến thượng thận trong các lần điều trị trước đó, nghiên cứu chỉ chọn nhóm điều trị lần đầu để xét mối liên quan giữa chức năng tuyến thượng thận và thời gian điều trị tấn công. Kết quả: không có sự liên quan giữa chức năng tuyến thượng thận và thời gian điều trị tấn công ($p > 0,05$). Kết quả này tương tự với các nghiên cứu khác [6], [9], [12]. Axelrod L. khi nhận xét về thời gian tối thiểu của liệu pháp corticoid gây ức chế trục dưới đồi – tuyến yên – tuyến thượng thận từ những nghiên cứu về chức năng tuyến thượng thận bằng các nghiệm pháp kích thích đã cho rằng bệnh nhân dùng ít nhất 20 mg prednisolon 1 ngày hơn 5 ngày đã có nguy cơ suy thượng thận, nếu liều gần với liều sinh lý thì trong khoảng 1 tháng [6]. Trong khi các bệnh nhi trong nhóm nghiên cứu, tất cả các bệnh nhi đều được điều trị tấn công ít nhất 4 tuần với liều 2mg/kg/ngày, bệnh nhi dùng liều hàng ngày nhỏ nhất trong nhóm nghiên cứu là 20 mg.

4.4. Liên quan giữa nồng độ cortisol 0' với 30', với sự gia tăng nồng độ cortisol

Bảng 4 cho thấy không có sự liên quan giữa nồng độ cortisol máu 0' và 30' ($r_s = 0,351$, $p > 0,05$). Điều này khác với nghiên cứu của Trần Quang Nam và Nguyễn Thy Khuê khi nghiên cứu chức năng tuyến thượng thận trên bệnh nhân dùng corticoid dài hạn ở giai đoạn duy trì cho thấy có sự tương quan ý nghĩa giữa cortisol máu nền và cortisol tối đa sau nghiệm

pháp Synacthen ($r = 0,64$, $p < 0,0001$) [1].

Tuy nhiên, có mối tương quan nghịch chặt chẽ giữa tỷ số cortisol 30'/cortisol 0' và nồng độ cortisol 0' ($r_s = -0,875$, $p < 0,05$). Có nghĩa nồng độ cortisol máu 0' càng cao thì tỷ số cortisol 30'/cortisol 0' càng giảm (sự gia tăng nồng độ cortisol sau nghiệm pháp càng giảm). Đồng thuận với quan điểm này là Doi S.A. và cộng sự [7]. Các tác giả đã nghiên cứu trên 17 bệnh nhân nghi ngờ suy thượng thận tiên phát đã được loại trừ bằng đáp ứng bình thường với nghiệm pháp ACTH liều cao. Kết quả sau khi tiến hành nghiệm pháp ACTH liều thấp trên nhóm nghiên cứu cho thấy có sự tương quan tuyến tính nghịch giữa tỷ số cortisol 30'/cortisol 0' và cortisol 0' [7].

Mặc dù nghiên cứu của Trần Quang Nam cho thấy mối tương quan thuận có ý nghĩa giữa nồng độ cortisol 0' và nồng độ cortisol 30' ($r = 0,64$, $p < 0,0001$) [1]. Nhưng tiêu chí đòi hỏi phải có 1 giá trị cortisol tối thiểu trong huyết thanh ở những trường hợp không suy thượng thận được xem là không hợp lệ. Bởi vì các cá nhân có nồng độ cortisol thấp hơn nồng độ cortisol cơ bản vì thiếu hụt ACTH gần đây có thể được kích thích tối đa bởi ACTH do đó có thể tiếp tục tăng tiết cortisol.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Tỷ lệ suy thượng thận sau điều trị tấn công prednisolon của hội chứng thận hư rất cao, đặc biệt là khi đó các bệnh nhi đều có kiểu hình của hội chứng Cushing. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ suy thượng thận của hội chứng thận hư kháng thuốc và không kháng thuốc. Không có sự liên quan giữa suy thượng thận và thời gian và số lần điều trị tấn công. Không có sự liên quan giữa nồng độ cortisol máu 0' và cortisol máu 30'. Có mối tương quan nghịch chặt chẽ giữa nồng độ cortisol máu 0' và tỷ lệ cortisol 30'/cortisol 0'.

Đánh giá chức năng tuyến thượng thận bằng nghiệm pháp động Synacthen để chẩn đoán sớm suy thượng thận thứ phát với nguy cơ suy thượng thận cấp nếu có yếu tố Stress, đặc biệt ở những bệnh nhi có kiểu hình Cushing do điều trị prednisolon.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Quang Nam, Nguyễn Thy Khê (2012), “Cortisol nền buổi sáng trong đánh giá suy thượng thận chức năng ở bệnh nhân dùng corticoid dài hạn”, *Kỷ yếu Hội nghị Nội tiết – Đái tháo đường toàn quốc lần VI*, tr. 553- 561.
2. Lê Nam Trà, Hoàng Văn Sơn, Bùi Thị Hương Giang (2000), “Nghiên cứu nồng độ cortisol huyết thanh trước và sau điều trị prednison ở trẻ bị hội chứng thận hư tiên phát”, *Hội thảo Nhi khoa Pháp Việt lần thứ 2*, tr. 142- 145.
3. Hoàng Thị Thủy Yên (2002), “Hội chứng Cushing do thuốc ở bệnh nhân hội chứng thận hư”, *Tạp chí Y học thực hành*, 447, tr. 281 – 284.
4. Hoàng Thị Thủy Yên và cộng sự (2005), *Nghiên cứu chức năng tuyến thượng thận trẻ em sau liệu pháp corticoide kéo dài bằng nghiệm pháp synacthen*, Đề tài nghiên cứu khoa học và công nghệ cấp Bộ trường Đại học Y Dược Huế.
5. Abeyagunawardena A.S., Hindmarsh P., Trompeter R.S. (2007), Adrenocortical suppression increases the risk of relapse in nephrotic syndrome, *Arch Dis Child*, 92(7), pp. 585- 588.
6. Axelrod L. (2003), Perioperative management of patients treated with glucocorticoids, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 32, pp. 367- 383.
7. Doi S.A., Lasheen I., Al-Humood K., Al-Shoumer K.A. (2006), Relationship between cortisol increment and basal cortisol: implications for the low-dose short adrenocorticotrophic hormone stimulation test, *Clin Chem*, 52(4), pp. 746- 749.
8. Hansen N., Stapleton F .B., Roy S. 3rd, Arant B.S. Js (1982), Adrenal responsiveness idiopathic nephrotic syndrome, *Int J Pediatr Nephrol*, 3(1), pp. 1- 4.
9. Ksiazek J. (1995), The influence of the initial prednisone treatment period on the adrenal function and the further course of the disease in steroid sensitive nephrotic syndrome in children, *Pediatr Pol*, 70(1), pp. 15- 23.
10. Leisti S., Vilska J., Hallman N. (1977), Adrenocortical insufficiency and relapsing in the idiopathic nephrotic syndrome of childhood, *Pediatrics*, 60, pp. 334- 342.
11. Madani A., Umar S., Taghaodi R., Hajizadeh N., Rabbani A., Z-Mehrjardi H. (2011), The effect of long-term steroid therapy on linear growth of nephrotic syndrome, *Iran J Pediatr*, 21(1), pp. 21- 27.
12. Schlaghecke R., Kornely E., Santen R.T., Ridderskamp P. (1992), The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone, *N Engl J Med*, 326, pp. 226- 230.
13. Stewart P.M. (2008), The adrenal cortex, *Williams text book of endocrinology*, 11th ed, pp. 445- 504.
14. Walker M. and Hughes I.A. (1995), Tests and Normal Values in Paediatric Endocrinology, *Clinical Pediatric Endocrinology*, pp. 782- 798.