

ĐẶC ĐIỂM RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ Ở TRẺ MẮC HỘI CHỨNG CUSHING DO SỬ DỤNG GLUCOCORTICOCIDS

Nguyễn Ngọc Khánh[✉], Cán Thị Bích Ngọc

Bệnh viện Nhi Trung ương

Nghiên cứu mô tả đặc điểm rối loạn chuyển hoá ở 136 trẻ mắc hội chứng Cushing do sử dụng glucocorticoids tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 7 đến tháng 9/2024. Độ tuổi trung vị của bệnh nhi là 7,15 tuổi. Phân tích tình trạng dinh dưỡng ghi nhận 24,2% trẻ có thừa cân hoặc béo phì, 63,2% cân nặng bình thường và 12,5% suy dinh dưỡng. Xét nghiệm sinh hóa cho thấy 11,5% trẻ có tăng glucose máu, 62,2% tăng cholesterol và 30,3% tăng triglyceride. Gan nhiễm mỡ được phát hiện qua siêu âm ở 10,3% trường hợp. Một số trẻ có biểu hiện rối loạn chuyển hoá ngay cả khi BMI bình thường hoặc thấp. Các bất thường chuyển hoá xuất hiện ở nhiều nhóm tuổi và có thể tiến triển âm thầm nếu không được theo dõi định kỳ. Nghiên cứu nhấn mạnh vai trò của việc phát hiện sớm và theo dõi chuyển hoá thường quy ở trẻ dùng glucocorticoids kéo dài nhằm hạn chế nguy cơ tiến triển thành hội chứng chuyển hoá hoặc bệnh lý tim mạch trong tương lai.

Từ khoá: Hội chứng Cushing ngoại sinh, glucocorticoid, rối loạn chuyển hoá.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Cushing là một rối loạn đa cơ quan do tiếp xúc kéo dài với glucocorticoids (GCs) dư thừa, có thể xuất phát từ nguyên nhân nội sinh hoặc ngoại sinh.¹⁻³ Trong thực hành lâm sàng, nguyên nhân phổ biến nhất là do sử dụng GCs để điều trị các bệnh mạn tính như hen phế quản, lupus ban đỏ hệ thống, viêm da cơ địa, hội chứng thận hư và các chỉ định khác. Việc dùng GCs kéo dài không chỉ gây ức chế trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận, mà còn dẫn đến nhiều hậu quả bất lợi trên chuyển hoá, đặc biệt ở nhóm trẻ em.

Rối loạn chuyển hoá là tình trạng thường gặp ở trẻ béo phì và cả ở trẻ mắc hội chứng Cushing do thuốc. Rối loạn chuyển hoá đặc trưng bởi sự kết hợp của các bất thường như tăng glucose máu lúc đói, rối loạn lipid máu (tăng triglyceride, tăng cholesterol toàn phần,

giảm HDL-C), tăng huyết áp và gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD).⁴ Trong đó, kháng insulin được xem là yếu tố trung tâm thúc đẩy các rối loạn khác. Do chưa có tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng chuyển hoá thống nhất ở trẻ em, rối loạn chuyển hoá thường được đánh giá thông qua các chỉ số liên tục như chỉ số nguy cơ chuyển hoá (PsiMS), chỉ số kháng insulin (SPISE), hay chỉ số gan nhiễm mỡ (FLI). Gần đây, béo phì kèm thiếu khối cơ (sarcopenic obesity) cũng được ghi nhận là yếu tố nguy cơ mới làm nặng thêm rối loạn chuyển hoá ở trẻ.

Một số nghiên cứu quốc tế đã ghi nhận tỉ lệ cao các rối loạn chuyển hoá ở trẻ mắc hội chứng Cushing do GCs.⁵ Trong nước, nghiên cứu của Bé Hà Thành (2018) tại Bệnh viện Nhi Trung ương cũng cho thấy tỉ lệ rối loạn glucose và lipid máu đáng kể ở nhóm trẻ này, tuy nhiên chưa có phân tích chuyên biệt về rối loạn chuyển hoá.⁶ Bối cảnh sử dụng GCs kéo dài, không kê đơn hoặc không được theo dõi chặt chẽ ở trẻ em hiện nay làm tăng thêm nguy cơ này.

Tác giả liên hệ: Nguyễn Ngọc Khánh

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: khanhnn@nch.gov.vn

Ngày nhận: 18/04/2025

Ngày được chấp nhận: 26/04/2025

Trước thực trạng đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: **Mô tả đặc điểm rối loạn chuyển hoá ở trẻ mắc hội chứng Cushing do sử dụng glucocorticoids tại Bệnh viện Nhi Trung ương.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu được thực hiện trên 136 bệnh nhi dưới 18 tuổi được chẩn đoán hội chứng Cushing do sử dụng corticoids tại Trung tâm Nội tiết - Chuyển hoá - Di truyền và Liệu pháp phân tử, Bệnh viện Nhi Trung ương, trong thời gian từ tháng 7 đến tháng 9/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn:⁷

- Có tiền sử dùng glucocorticoids kéo dài, qua bất kỳ đường dùng nào (uống, hít, tiêm, bôi da, đặt tại chỗ, nhỏ mắt...).

- Có các biểu hiện lâm sàng gợi ý hội chứng Cushing, bao gồm:

+ Tăng cân nhanh, đặc biệt là vùng mặt, cổ, thân.

+ Mặt tròn đỏ.

+ Rậm lông.

+ Mụn trứng cá, da mỏng, dễ bầm tím.

+ Tăng huyết áp, rối loạn glucose.

+ Rối loạn kinh nguyệt (nếu có tuổi phù hợp).

- Xét nghiệm sinh hóa:

+ Nồng độ cortisol huyết thanh buổi sáng giảm.

+ ACTH thấp hoặc không đo được.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Trẻ bị hội chứng Cushing do nguyên nhân nội sinh (u tuyến yên, u thượng thận).

- Gia đình từ chối tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu và chọn mẫu

136 trẻ lấy theo phương pháp thuận tiện: tất cả các trẻ đến khám có đủ tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 7/2024 đến tháng 9/2024.

Chỉ số nghiên cứu

Cân nặng, chiều cao, BMI, gai đen, hình thể kiểu Cushing (mặt tròn, rậm lông, rạn da...), trứng cá. Các chỉ số liên quan đến rối loạn chuyển hoá gồm: Glucose máu lúc đói, Triglyceride, Cholesterol toàn phần, HDL-C, LDL-C.

Quy trình tiến hành

Thông tin được thu thập qua khám lâm sàng, hồ sơ bệnh án và kết quả xét nghiệm tại thời điểm chẩn đoán. Các xét nghiệm được thực hiện tại Khoa Sinh hoá – Bệnh viện Nhi Trung ương.

Xử lý số liệu

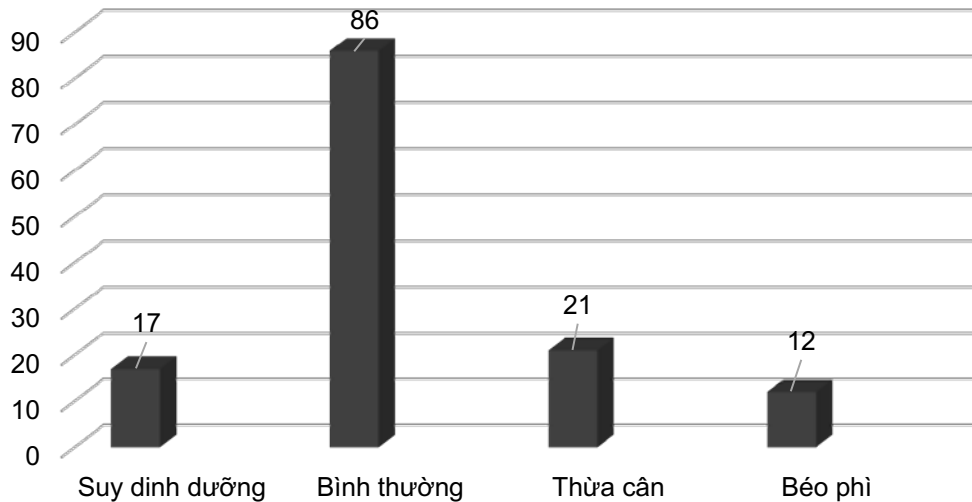
Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Biến định lượng được trình bày dưới dạng trung bình \pm SD hoặc trung vị (min–max), biến định tính dưới dạng tần số và tỉ lệ phần trăm.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học – Bệnh viện Nhi Trung ương phê duyệt số 3225/BVNTW-HĐĐĐ. Tất cả người giám hộ hợp pháp của bệnh nhi đều được giải thích và đồng thuận tham gia nghiên cứu bằng văn bản.

III. KẾT QUẢ

Trong 136 bệnh nhân mắc hội chứng Cushing do sử dụng corticoid, nhóm tuổi từ 5 đến dưới 10 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (30,15%), tiếp theo là nhóm từ 10 đến dưới 15 tuổi (23,53%) và nhóm từ 3 đến dưới 5 tuổi (19,85%). Trẻ dưới 1 tuổi và trên 15 tuổi đều chiếm tỷ lệ thấp (5,14%). Độ tuổi trung vị của nhóm nghiên cứu là 7,15 tuổi (dao động từ 5 tháng đến 17 tuổi 7 tháng).



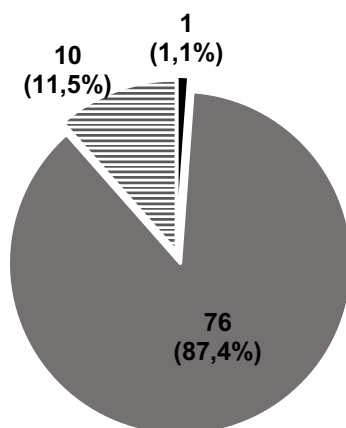
Biểu đồ 1. Phân bố người bệnh theo cân nặng

Người bệnh có cân nặng trong giới hạn bình thường chiếm tỉ lệ cao nhất (86; 63,2%), sau đến thừa cân và béo phì (33; 24,2%), còn lại là suy dinh dưỡng (17; 12,5%).

Bảng 1. Các triệu chứng lâm sàng thường gặp của hội chứng Cushing do sử dụng corticoids

Triệu chứng	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tăng cân	56	41,2
Mặt tròn	123	90,4
Rậm lông	110	80,9
Rạn da, da mỏng đỏ	21	15,4
Gai đen	8	5,9
Trứng cá	3	2,2

Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là mặt tròn (90,4%), tiếp đó là rậm lông (80,9%), tăng cân (41,2%), rạn da, da mỏng đỏ (15,4%).



■ Glucose máu giảm ■ Glucose máu bình thường = Glucose máu tăng

Biểu đồ 2. Phân bố bệnh nhân theo nồng độ glucose máu

Phần lớn glucose máu trong giới hạn bình thường (76; 87,4%), với giá trị glucose máu lúc đói thấp nhất là 3,2 mmol/L, cao nhất là 11,64 mmol/L. Glucose máu giảm ở 1 người bệnh (1,1%), glucose máu tăng ở 10 người bệnh (11,5%).

Bảng 2. Phân bố thành phần lipid máu

Lipid máu	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Cholesterol máu tăng (> 4,42 mmol/L)	23/37	62,2
Triglycerid máu tăng (> 1,65 mmol/L)	10/33	30,3

23 người bệnh có cholesterol máu tăng (62,2%) và 10 người bệnh tăng triglycerid máu (30,3%).

Bảng 3. Kết quả hóa sinh máu của trẻ mắc hội chứng Cushing do sử dụng corticoids

Các chỉ số xét nghiệm	Số lượng (n)	Trung vị (Min-Max)	Giá trị tham chiếu
Cortisol 8 giờ (nmol/L)	131	41,22 (1,5 - 303,15)	66 - 410
ACTH (pg/ml)	117	0,70 (0,33 - 5,87)	1,6 - 13,9
Glucose máu khi đói (mmol/ L)	87	4,82 (3,2 - 11,64)	3,3 - 5,5
Cholesterol (mmol/L)	37	5,08 (2,65 - 9,8)	2,88 - 5,23
Triglyceride (mmol/L)	33	1,65 (0,06 - 7,01)	0,51 - 2,38
HDL-C (mmol/L)	3	1,09 (1,07 - 1,13)	0,9 - 1,79
LDL-C (mmol/L)	4	4,68 (4,01 - 6,09)	≤ 3,3

Nhận xét: Một số chỉ số chuyển hoá có xu hướng tăng như glucose máu lúc đói, cholesterol, triglyceride và LDL-C cho thấy tồn tại các biểu hiện rối loạn chuyển hoá ở một số bệnh nhân.

14 người bệnh có hình ảnh gan nhiễm mỡ ở nhiều mức độ khác nhau (10,3%), 51 người bệnh có kết quả siêu âm bụng bình thường hoặc có bất thường nang thận, gan lách to, bụng chướng hơi (37,5%).

IV. BÀN LUẬN

Trong thời gian nghiên cứu tại phòng khám chuyên khoa Nội tiết, Chuyển hóa, Di truyền và Liệu pháp phân tử - Bệnh viện Nhi Trung ương từ ngày 01/07/2024 đến 30/09/2024, chúng tôi đã thu thập được 136 người bệnh được chẩn đoán hội chứng Cushing do sử dụng corticoids.

Nhóm bệnh nhân của chúng tôi có độ tuổi rất đa dạng, từ trẻ nữ nhi đến tuổi thiếu niên. Tuổi chẩn đoán trung vị nằm trong khoảng mẫu giáo, trong đó nhóm tuổi hay gặp nhất là trẻ dưới 6 tuổi. Điều này phản ánh thực tế lâm sàng: nhiều bệnh lý phải dùng corticoid xảy ra chủ yếu ở lứa tuổi nhỏ, ví dụ: viêm đường hô hấp trên/dưới thường hay gặp ở trẻ dưới 5 tuổi... Ngược lại, trẻ lớn hơn và tuổi dậy thì ít gặp Cushing do thuốc hơn, do các bệnh tự miễn mạn tính (lupus, viêm khớp thiếu niên) ở lứa tuổi này hiện nay đã có nhiều thuốc điều trị thay thế corticoid. Bên cạnh đó, bác sĩ cũng thận trọng hơn khi dùng GCs cho trẻ vị thành niên vì lo ngại ảnh hưởng dậy thì và tâm lý. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự một báo cáo tại Bệnh viện Nhi Trung ương: hội chứng Cushing ngoại sinh gặp nhiều ở nhóm trẻ nhỏ (1 - 5 tuổi), trong khi bệnh Cushing nội sinh (do u tuyến yên) thường gặp ở tuổi dậy thì 8 - 15 tuổi.⁸ Các nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy nguyên nhân của hội chứng Cushing ở các nhóm tuổi có khác biệt: trẻ dưới 7 tuổi, nếu bị Cushing nội sinh thì thường do u tuyến thượng thận (bao gồm carcinoma thường gặp ở < 5 tuổi), còn từ khoảng 8 tuổi trở lên chủ yếu là u tuyến yên (bệnh Cushing) chiếm đa số ca bệnh.⁹ Như vậy, có thể thấy tuổi khởi phát càng lớn thì khả năng Cushing nội sinh càng cao,

trong khi ở trẻ nhỏ, nếu có hội chứng Cushing thì gần như chắc chắn do nguyên nhân ngoại sinh. Do đó, khi gặp một bệnh nhi lớn tuổi (ví dụ > 10 tuổi) có biểu hiện Cushing, cần lưu ý tìm nguyên nhân nội sinh (như u tuyến yên) thay vì quy hết cho việc dùng thuốc trước đó. Ngược lại, ở những trẻ nhỏ đang điều trị bệnh lý bằng GCs, cần theo dõi sát để chẩn đoán sớm hội chứng Cushing ngoại sinh, tránh để trẻ chậm lớn nặng nề rồi mới phát hiện.

Đa số bệnh nhi trong nghiên cứu rơi vào tình trạng thừa cân hoặc béo phì tại thời điểm chẩn đoán hội chứng Cushing do thuốc. Cụ thể, tỷ lệ thừa cân-béo phì chiếm khoảng hơn một nửa nhóm bệnh (Biểu đồ 1). Điều này phù hợp với hiểu biết rằng dư thừa GCs gây tăng tích lũy mỡ cơ thể, đặc biệt là mỡ nội tạng vùng bụng và mỡ dưới da vùng mặt, cổ.^{3,5} Trẻ mắc hội chứng Cushing thường có ngoại hình đặc trưng: mặt tròn, rậm lông, bثورu trâu và bụng phệ, trong khi tay chân có thể teo nhỏ do mất cơ (bảng 1).^{3,9} Hầu hết phụ huynh đưa trẻ đi khám đều lo ngại vì con “tăng cân quá nhanh” kèm theo các dấu hiệu hình thể bất thường nói trên. Tuy nhiên, điều đáng chú ý là vẫn có một tỷ lệ không nhỏ trẻ trong nhóm nghiên cứu không béo phì: một số trẻ chỉ có BMI nằm trong giới hạn bình thường so với tuổi, thậm chí vài trường hợp có dấu hiệu suy dinh dưỡng. Diễn giải hiện tượng này cần nhìn từ bối cảnh bệnh nền và thời gian dùng thuốc. Thời gian và liều lượng GCs sử dụng ở từng trẻ rất khác nhau. Những trẻ chỉ dùng liều vừa phải trong vài tháng có thể chưa kịp tích lũy quá nhiều mỡ, chưa biểu hiện béo phì rõ nét như những trường hợp dùng liều cao kéo dài hàng năm trời. Một ví dụ điển hình là trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm trẻ suy dinh dưỡng hoặc BMI bình thường thường có thời gian dùng GCs ngắn hơn hẳn so với nhóm trẻ béo phì. Dù chỉ xuất hiện ở một tỷ lệ nhỏ (5,9%), gai đen – một biểu hiện lâm sàng của đề kháng insulin – vẫn góp phần củng cố

bằng chứng rằng cơ chế trung tâm của rối loạn chuyển hoá trong hội chứng Cushing là sự tăng đề kháng insulin do dư thừa glucocorticoid.

Hội chứng Cushing do sử dụng GCs kéo dài gây ảnh hưởng nhiều cơ quan, đặc biệt là rối loạn chuyển hóa carbohydrate, lipid và protein.¹⁰ GCs liều cao làm tăng tân tạo đường ở gan, giảm sử dụng glucose ở cơ và mô mỡ, đồng thời ức chế chức năng tế bào beta tuyến tụy, hậu quả là tăng đường huyết và đề kháng insulin toàn thân.^{10,11} Bên cạnh đó, GCs dư thừa thúc đẩy ly giải mỡ và tái phân bố mỡ bất thường, gây tích mỡ tập trung vùng trung tâm (bụng, ngực, mặt) trong khi tay chân tương đối teo nhỏ.^{5,10} Hệ quả là phần lớn bệnh nhân hội chứng Cushing rơi vào tình trạng thừa cân-béo phì kèm rối loạn lipid máu – thường biểu hiện bằng tăng cholesterol toàn phần, LDL-C, triglycerid và giảm HDL-C. Những biến đổi này, cùng với huyết áp cao và tổn thương tim mạch do GCs, làm tăng nguy cơ bệnh lý tim mạch và đột quỵ ở bệnh nhân hội chứng Cushing so với người bình thường. Ở trẻ em, dư thừa GCs còn ức chế trục tăng trưởng GH/IGF-1, khiến trẻ chậm phát triển chiều cao mặc dù cân nặng tăng, biểu hiện hình thể đặc trưng là béo phì mặt trăng kèm thấp lùn so với lứa tuổi. Do vậy, hội chứng Cushing do thuốc ở trẻ em được xem như “mô hình thu nhỏ” của hội chứng chuyển hóa, trong đó tình trạng dư GCs đóng vai trò trung tâm dẫn đến loạt biến chứng về chuyển hóa và tim mạch.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về đặc điểm rối loạn chuyển hóa ở trẻ mắc hội chứng Cushing do GCs nhìn chung tương đồng với y văn. Nhiều tổng quan y văn trên thế giới đã khẳng định hội chứng Cushing là một nguyên nhân quan trọng gây hội chứng chuyển hóa và làm gia tăng đáng kể tỉ lệ mắc bệnh và tỉ lệ tử vong do bệnh lý tim mạch.¹⁰ Ở người lớn, tỉ lệ rối loạn dung nạp glucose trong hội chứng Cushing được báo cáo rất cao, dao động từ 27

- 87% số bệnh nhân; trong đó đái tháo đường xảy ra ở khoảng 11 - 47% trường hợp, còn lại là tiền đái tháo đường (rối loạn dung nạp glucose là 7 - 64% và rối loạn glucose máu lúc đói là 6 - 14%).⁵ Rối loạn lipid máu cũng phổ biến với khoảng 12 - 72% bệnh nhân hội chứng Cushing có tăng lipid máu, chủ yếu là tăng cholesterol (đặc biệt LDL-C) và triglycerid, kèm theo giảm HDL-C so với người bình thường. Trong một nghiên cứu hồi cứu tại Ý trên bệnh nhân hội chứng Cushing, vòng eo trung bình của nhóm hội chứng Cushing cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng cùng BMI, cho thấy vai trò nổi trội của béo bụng nội tạng trong hội chứng Cushing. Hơn nữa, nữ giới mắc hội chứng Cushing có xu hướng BMI cao hơn nam giới, mặc dù tỷ lệ béo phì tổng thể là tương đương giữa hai giới.⁵ Những số liệu này phù hợp với kết quả của chúng tôi khi hầu hết bệnh nhi đều thừa cân/béo phì và có bất thường về đường huyết, mỡ máu.

Ở trẻ em, do thời gian tiếp xúc GCs thường ngắn hơn người lớn trước khi được phát hiện nên tỷ lệ đái tháo đường thực sự có xu hướng thấp hơn. Chẳng hạn, nghiên cứu của Baszyńska-Wilk và cộng sự (2023) trên 32 trẻ mắc bệnh Cushing nội sinh cho thấy chỉ 6,7% trẻ mắc đái tháo đường tại thời điểm chẩn đoán, nhưng có tới 40% rối loạn dung nạp glucose và 3% rối loạn glucose huyết lúc đói.¹² Về lipid máu, 81% trẻ trong nhóm này có tăng cholesterol máu, 66,7% tăng LDL-C và 64% tăng triglycerid trước điều trị. Sau khi phẫu thuật loại bỏ nguyên nhân (u tuyến yên) và đạt lui bệnh, các chỉ số chuyển hóa của nhóm bệnh nhi nói trên được cải thiện rõ rệt: hầu như chỉ còn rất ít trường hợp rối loạn đường huyết (chỉ 1 trẻ còn rối loạn dung nạp glucose), đồng thời mức đường huyết và lipid trung bình giảm đáng kể so với trước điều trị. Điều này cho thấy phần lớn rối loạn chuyển hóa do cortisol dư thừa có thể hồi phục sau khi chữa khỏi Cushing. Tương tự, Tatsi và cộng sự

(2024) khi theo dõi một đoàn hệ lớn 342 trẻ mắc Cushing nội sinh cũng ghi nhận các biến chứng chuyển hóa phổ biến (tăng cân 100%, cao huyết áp ~47%, rối loạn đường huyết ~17%...), nhưng đều cải thiện dần sau điều trị và nhấn mạnh tầm quan trọng của chẩn đoán, can thiệp sớm để giảm thiểu di chứng lâu dài.¹³ Tại Việt Nam, trước đây hầu như chưa có nghiên cứu quy mô về hội chứng Cushing ở trẻ em. Gần đây, Đặng Thị Kim Giang và cộng sự (2024) đã báo cáo loạt ca 194 trẻ mắc hội chứng Cushing thứ phát do dùng GCS tại Bệnh viện Nhi Trung ương, cho thấy 66,9% trẻ bị thừa cân-béo phì, 56,4% rối loạn lipid máu, 36% có tình trạng đề kháng insulin và 20,2% trẻ có chiều cao thấp dưới -2SD.⁸ Kết quả này rất sát với những gì chúng tôi ghi nhận được ở nhóm bệnh nhân của mình, khẳng định thêm rằng hội chứng Cushing do thuốc ở trẻ em gây ra gánh nặng biến chứng chuyển hóa đáng kể, tương đương các báo cáo quốc tế.

Phân tích các chỉ số sinh hóa của nhóm bệnh nhi (bảng 3) cho thấy ảnh hưởng rõ rệt của glucocorticoid lên chuyển hóa đường và mỡ. Về chuyển hóa carbohydrate, mặc dù đường huyết lúc đói trung bình của các bệnh nhi không quá cao, nghiệm pháp dung nạp glucose – nếu được thực hiện – có lẽ sẽ phát hiện tỷ lệ đáng kể trẻ bị rối loạn dung nạp glucose. Kết quả này phù hợp với đặc điểm bệnh sinh: steroid thường gây tăng đường huyết nhiều hơn ở giai đoạn sau ăn (do tăng đề kháng insulin ngoại vi), nên tình trạng tăng đường huyết đói lúc sáng sớm có thể chưa xuất hiện ở trẻ dùng GCs ngắn ngày.¹⁰ Tuy nhiên, rối loạn dung nạp glucose dạng tiềm ẩn đã hiện diện và báo động nguy cơ tiến triển thành đái tháo đường nếu tiếp tục phơi nhiễm GCs kéo dài.¹² Thật vậy, y văn ghi nhận trong hội chứng Cushing, rối loạn dung nạp glucose máu thường xuất hiện sớm và chiếm tỷ lệ cao hơn so với đái tháo đường lâm sàng, đặc biệt ở bệnh nhi. Do đó, việc làm

nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống định kỳ cho trẻ dùng GCs dài ngày là rất cần thiết để phát hiện sớm rối loạn đường huyết tiền lâm sàng. Đây cũng là điểm tương đồng với nhận xét của Scaroni et al. rằng tăng GCs có thể dẫn tới mọi mức độ rối loạn đường huyết từ nhẹ đến nặng và cần được tầm soát, can thiệp sớm nhằm giảm biến chứng về sau.¹⁴

Về rối loạn lipid, hầu hết bệnh nhi Cushing do thuốc trong nghiên cứu đều có ít nhất một thông số lipid bất thường. Tỷ lệ tăng cholesterol máu toàn phần và LDL-C khá cao, nhiều trường hợp vượt ngưỡng 5,2 mmol/L (200 mg/dL) đối với cholesterol hoặc 3,4 mmol/L (130 mg/dL) đối với LDL-C. Tăng triglycerid máu cũng được ghi nhận ở một tỷ lệ đáng kể trẻ, đặc biệt ở những bệnh nhân béo phì rõ. Một số ít trường hợp có HDL-C giảm nhẹ dưới mức bình thường. Trung bình, nồng độ cholesterol toàn phần, LDL-C và triglycerid của nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (hoặc so với khoảng bình thường theo lứa tuổi), khẳng định tác động bất lợi của GCs lên chuyển hóa lipid. Việc ghi nhận gan nhiễm mỡ ở 10,3% trẻ trong nghiên cứu hiện tại cũng là dấu hiệu cần đặc biệt quan tâm (biểu đồ 3). Kết quả này tương tự đặc điểm rối loạn lipid trong hội chứng Cushing nói chung: GCs dư thừa gây tăng huy động acid béo tự do và tăng tổng hợp VLDL tại gan, dẫn tới tăng chủ yếu cholesterol LDL và triglycerid, đồng thời ức chế tổng hợp apolipoprotein A1 làm giảm HDL.^{5,10} Theo Pivonello et al. (2016), hầu hết bệnh nhân Cushing trưởng thành có rối loạn lipid kiểu “xấu”, tồn tại dai dẳng ngay cả sau khi đã điều trị khỏi hội chứng Cushing, đặc biệt ở những người còn thừa cân.⁵ Ở nhóm trẻ em của chúng tôi, do thời gian theo dõi ngắn nên chưa đánh giá được diễn biến dài hạn của tình trạng rối loạn lipid. Tuy nhiên, có thể kỳ vọng rằng nếu hội chứng Cushing được cải thiện (sau khi ngừng thuốc) và trẻ giảm cân, các thông số lipid sẽ dần trở về bình thường

như quan sát ở nhóm bệnh nhi sau phẫu thuật trong nghiên cứu của Baszyńska-Wilk.¹² Tuy chung lại, phân tích các chỉ số sinh hóa cho thấy trẻ dùng GCs kéo dài rất dễ rơi vào tình trạng tiền đề của hội chứng chuyển hóa: tăng đường huyết, tăng insulin, rối loạn mỡ máu – đây đều là các yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng cần được chú ý theo dõi.

Một hạn chế của nghiên cứu là chưa thu thập được đầy đủ các thông số như vòng bụng và huyết áp động mạch, do phần lớn bệnh nhân là trẻ nhỏ, khó hợp tác trong điều kiện thực hành lâm sàng. Bên cạnh đó, hiện vẫn chưa có tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng chuyển hoá thống nhất cho trẻ em, đặc biệt ở lứa tuổi dưới 10, nên nghiên cứu chủ yếu tập trung mô tả các biểu hiện rối loạn chuyển hoá đơn lẻ có ý nghĩa lâm sàng. Những yếu tố này phần nào giới hạn khả năng phân tích hội chứng chuyển hoá một cách đầy đủ trong nhóm bệnh nhi được khảo sát.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy rối loạn chuyển hoá là một biến chứng phổ biến ở trẻ mắc hội chứng Cushing do sử dụng glucocorticoids, với các biểu hiện đặc trưng như tăng glucose máu, rối loạn lipid máu và gan nhiễm mỡ. Tình trạng thừa cân, béo phì, hoặc phân bố mỡ bất thường cũng được ghi nhận ở phần lớn bệnh nhi. Các bất thường này có thể là tiền đề cho hội chứng chuyển hoá hoặc bệnh lý tim mạch nếu không được phát hiện và can thiệp sớm.

Lời cảm ơn và cam kết không xung đột lợi ích:

Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn tới các gia đình bệnh nhân trong nghiên cứu và các nhân viên y tế đã tham gia chăm sóc và điều trị bệnh nhân. Chúng tôi xin cam kết nghiên cứu được thực hiện nghiêm túc, độc lập không có xung đột lợi ích với bất cứ cá nhân và tập thể nào.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015; 386(9996): 913-927. doi:10.1016/S0140-6736(14)61375-1.
2. Gadelha M, Gatto F, Wildemberg LE, Fleseriu M. Cushing's syndrome. *The Lancet*. 2023; 402(10418): 2237-2252. doi:10.1016/S0140-6736(23)01961-X.
3. Lodish MB, Keil MF, Stratakis CA. Cushing's Syndrome in Pediatrics: An Update. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018; 47(2): 451-462. doi:10.1016/j.ecl.2018.02.008.
4. Park H, Choi JE, Jun S, et al. Metabolic complications of obesity in children and adolescents. *Clin Exp Pediatr*. 2023; 67(7): 347-355. doi:10.3345/cep.2023.00892.
5. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BMK, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(7): 611-629. doi:10.1016/S2213-8587(16)00086-3.
6. Bé Hà Thanh. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan gây ra hội chứng Cushing do thuốc [Luận văn thạc sĩ]: Đại học Y Hà Nội; 2018.
7. Hopkins RL, Leinung MC. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005; 34(2): 371-384, ix. doi:10.1016/j.ecl.2005.01.013.
8. Giang ĐTK, Dũng VC, Trang NTQ, et al. 16. Nguyên nhân, đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của bệnh nhi mắc hội chứng Cushing ngoại sinh. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2024; 174(1): 135-141. doi:10.52852/tcncyh.v174i1.2172.
9. Chioma L, Patti G, Cappa M, Maghnie M. Cushing syndrome in paediatric population: who and how to screen. *J Endocrinol Invest*.

Published online September 30, 2024.
doi:10.1007/s40618-024-02452-w.

10. Ferraù F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015; 173(4): M133-157. doi:10.1530/EJE-15-0354.

11. Sharma A, Vella A. Glucose metabolism in Cushing's syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020; 27(3): 140-145. doi:10.1097/MED.0000000000000537.

12. Moszczyńska E, Baszyńska-Wilk M, Bogusz-Wójcik A, Pasternak-Pietrzak K, Mazur M, Wysocka-Mincewicz M. Metabolic status in children with Cushing's disease and its

relationship with remission. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2023; 29(3): 156-165. doi:10.5114/pedim.2023.130026.

13. Tatsi C, Kamilaris C, Keil M, et al. Pediatric Cushing Syndrome: Presentation, Diagnosis, and Outcome of a Large Pediatric Cohort. *Lancet Child Adolesc Health.* 2024; 8(1): 51-62. doi:10.1016/S2352-4642(23)00264-X.

14. Scaroni C, Zilio M, Foti M, Boscaro M. Glucose Metabolism Abnormalities in Cushing Syndrome: From Molecular Basis to Clinical Management. *Endocr Rev.* 2017; 38(3): 189-219. doi:10.1210/er.2016-1105.

Summary

METABOLIC DISORDERS IN CHILDREN WITH CUSHING'S SYNDROME DUE TO LONG TERM USE OF GLUCOCORTICIDS

Our study describes the metabolic characteristics of 136 children diagnosed with Cushing's syndrome due to glucocorticoid use at Vietnam National Children's Hospital from July to September 2024. The median age of participants was 7.15 years old. Nutritional assessment showed that 24.2% were overweight or obese, 63.2% had normal weight, and 12.5% were undernourished. Laboratory tests revealed elevated fasting glucose in 11.5% of patients, hypercholesterolemia in 62.2%, and hypertriglyceridemia in 30.3%. Fatty liver was detected by abdominal ultrasound in 10.3% of cases. Notably, several patients developed metabolic abnormalities even with normal or low BMI. These disturbances occurred across different age groups and may progress silently without regular monitoring. The study highlights the importance of early detection and routine metabolic screening in children receiving prolonged glucocorticoid therapy to prevent long-term complications such as metabolic syndrome or cardiovascular disease.

Keywords: Exogenous Cushing's syndrome, glucocorticoid, metabolic disorder.