

NHÂN TRƯỜNG HỢP ĐIỀU TRỊ U TUYẾN TUYẾN YÊN KHÔNG TĂNG TIẾT CÓ HẠ NATRI MÁU NẶNG VÀ ĐÁI THÁO NHẠT TRUNG ƯƠNG

Hoàng Trung Thông¹, Phạm Quốc Nam¹, Nguyễn Đặng Phương Kiều¹

TÓM TẮT

U tuyến tuyến yên không tăng tiết (Nonfunctioning pituitary adenomas - NFPAs) hầu hết là khối u lành tính phát sinh từ tế bào thùy trước tuyến yên, không có bằng chứng sinh hóa và lâm sàng về sự tăng tiết hormon tuyến yên. NFPAs thường ít gặp, khó chẩn đoán sớm và gây ra nhiều biến chứng. Hiệu ứng khối gây chèn ép hệ tĩnh mạch cửa vùng dưới đồi – tuyến yên và mô tuyến yên lành là nguyên nhân gây ra suy tuyến yên và đái tháo nhạt trung ương. Tuy nhiên, hạ natri máu nặng do suy tuyến yên và đái tháo nhạt trung ương là 2 triệu chứng lâm sàng rất hiếm gặp trong bệnh NFPAs. Báo cáo này mô tả một bệnh nhân nam, 62 tuổi, bị NFPAs có suy tuyến yên, hạ natri máu nặng, đái tháo nhạt trung ương và tự thoái lui sau 6 tháng theo dõi.

Từ khóa: u tuyến tuyến yên không tăng tiết, suy tuyến yên, hạ natri máu nặng, đái tháo nhạt trung ương.

A CASE REPORT NONFUNCTIONING PITUITARY ADENOMA WITH SEVERE HYPONATREMIA AND CENTRAL DIABETES INSIPIDUS

SUMMARY

Nonfunctioning pituitary adenomas (NFPAs) are the most benign neoplasms that arise from the adenohypophyseal cells without clinical or biochemical evidence of hormone excess. The prevalence of NFPAs is uncommon and many NFPAs are undiagnosed until they are very large and cause mass effect or are accidentally discovered. It also causes many complications. Macroadenomas result in obstruction of the portal vein

¹ Bệnh viện Quân y 175

Người phản hồi (Corresponding): Hoàng Trung Thông (hthong43@gmail.com)

Ngày nhận bài: 02/01/2021, ngày phản biện: 25/01/2022

Ngày bài báo được đăng: 30/03/2022

system of the hypothalamus and pituitary gland, also compress normal pituitary tissue that are the pathophysiology of hypopituitarism and central diabetes insipidus. However, severe hyponatremia because of hypopituitarism and central diabetes insipidus are two rare clinical symptoms in NFPA. This case report represents a 62 – year - old male patient with NFPA involving hypopituitarism, severe hyponatremia, central diabetes insipidus and spontaneous regression after 6 months monitoring.

Keywords: Nonfunctioning pituitary adenomas, hypopituitarism, severe hyponatremia, central diabetes insipidus.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

U tuyến yên chiếm phần lớn các khối u tuyến yên [1]. Trong đó, u tuyến yên hầu hết là một u tăng sản lành tính, chiếm 5-20% u nội sọ. Tỷ lệ mắc mới u tuyến yên hàng năm ước tính khoảng 7,39 ca bệnh/ 100,000 dân, đứng hàng thứ 3 trong số những u nội sọ nguyên phát phổ biến nhất sau u tế bào thần kinh đệm và u màng não. U tuyến yên không tăng tiết (Nonfunctioning pituitary adenomas - NFPA) chiếm khoảng 15-30% u tuyến yên [2].

NFPA được định nghĩa là u tuyến yên không có bằng chứng tăng tiết hormone tuyến yên trên xét nghiệm sinh hóa và lâm sàng. NFPA rất khó chẩn đoán sớm vì khối u không tăng tiết hormon gây chẩn đoán muộn trong một thời gian dài cho đến khi khối u đủ lớn tạo hiệu ứng khối gây ra các triệu chứng thần kinh và sau đó dần dần biểu hiện các triệu chứng suy tuyến yên trên lâm sàng. Hạ natri máu nặng và đái tháo nhạt trung ương là những triệu chứng rất hiếm gặp ở bệnh nhân

NFPA.

Điều trị NFPA là sự phối hợp chặt chẽ của điều trị đa mô thức gồm phẫu thuật u tuyến yên qua xoang bướm, xạ phẫu bằng dao gamma quay, xạ trị khi khối u lớn không phẫu thuật được và đồng vận dopamin. Tuy nhiên, khoảng 11% NFPA tự thoái lui sau một thời gian theo dõi mà không cần điều trị [8].

Chúng tôi báo cáo một ca lâm sàng NFPA điển hình và hiếm gặp. Bệnh nhân nam, 62 tuổi, bị NFPA có suy tuyến yên, hạ natri máu nặng, đái tháo nhạt trung ương và tự thoái lui sau 6 tháng theo dõi cũng như bàn luận về dịch tễ, sinh bệnh học, triệu chứng và điều trị NFPA.

2. GIỚI THIỆU CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân Đinh. V. D, 62 tuổi, trú tại quận Gò Vấp, Tp. Hồ Chí Minh, nghề nghiệp bộ đội hưu trí. Nhập khoa điều trị cán bộ cao cấp (A1) vào ngày 09/3/2021, vì suy nhược, nhìn mờ, đau đầu âm ỉ, liên tục không đáp ứng thuốc giảm đau thông thường trong 3 tuần. Tiền sử: Tăng huyết áp và rung nhĩ vĩnh viễn đang điều trị

thuốc ức chế men chuyển và kháng kết tập tiểu cầu.

Lúc nhập viện, bệnh nhân than đau đầu âm ỉ, lan tỏa, liên tục, có lúc trở lên thành cơn kéo dài 30-60 phút/ cơn, 3-6 cơn/ ngày; ngủ kém (2-3 giờ/ đêm), nhìn mờ kèm theo chán ăn, buồn nôn, không nôn, yếu mỏi các cơ, khát nước.

Khám bệnh: Ý thức tỉnh, phản ứng chậm chạp, vẻ mặt vô cảm, không yếu liệt chi và các dây thần kinh sọ não; bán manh thị trường thái dương 2 bên, giảm thị lực 2 mắt, đo thị lực mắt phải 6/10, mắt trái 3/10, soi đáy mắt thấy mắt phải thoái hóa võng mạc tuổi già, mắt trái phù hoàng điểm dạng nang, không có tăng nhãn áp, không liệt vận nhãn; da khô, đa niệu từ ngày thứ 6 nội viện, lượng nước tiểu ghi nhận 3.5 – 5 lít/ ngày, đáp ứng tốt với điều trị thử desmopressin; không có biểu hiện của suy giảm ham muốn tình dục hay liệt dương, râu rìa và tuyến vú bình thường.

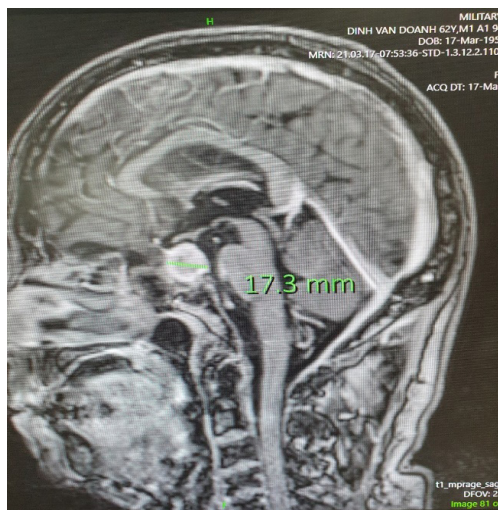
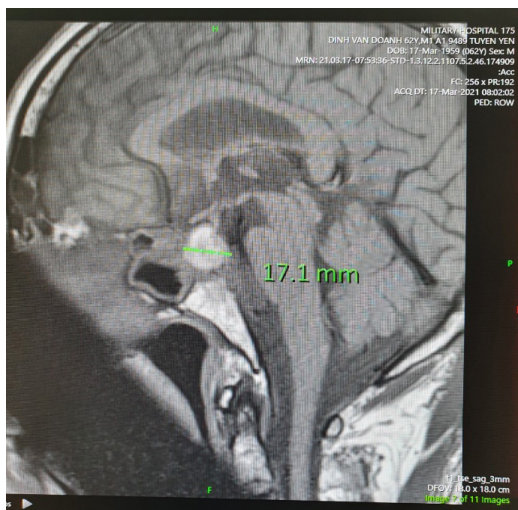
Huyết động ổn định, các cơ quan hô hấp, tiêu hóa, tiết niệu, sinh dục không có bất thường.

Xét nghiệm máu ghi nhận: Natri 105 mmol/l, cortisol lúc 8 giờ sáng 36.31 nmol/l, aldosterone 5.33 ng/dl, ACTH 8.97 pg/ml, kali 3.78 mmol/l, calci 2.1 mmol/l, TSH 0.29 mU/l, FT3 1.89 pmol/l, FT4 10.73 pmol/l; prolactin 71.79 mcU/ml, ADH 3.71 pg/ml, tỉ trọng nước tiểu 1.007; các xét nghiệm sinh hóa, huyết học khác trong giới hạn bình thường.

Siêu âm bụng: Tuyến thượng thận kích thước bình thường, cấu trúc tủy vỏ thận rõ, gan cấu trúc đồng nhất.

Điện tim thường: Rung nhĩ đáp ứng thất trung bình 70 l/ph.

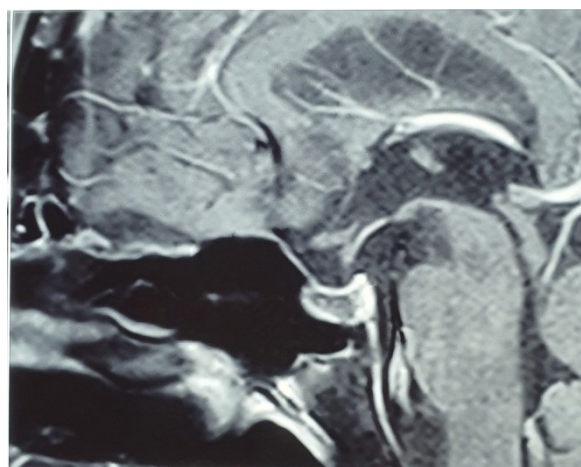
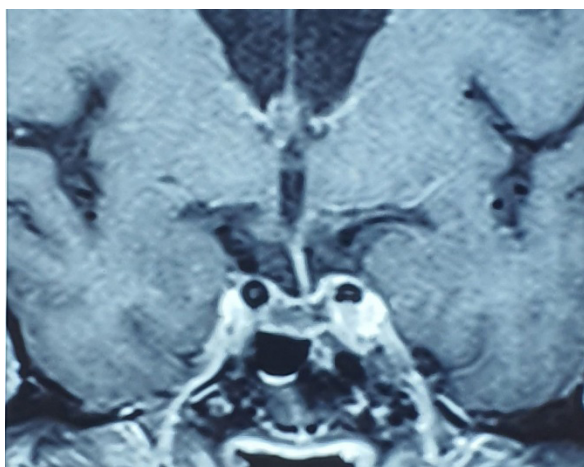
MRI sọ não và MRI hố yên có cản từ: U tuyến yên ngấm thuốc cản từ toàn tuyến yên, kích thước 17.3 x 18 mm, không có các khối u nội sọ khác.



Hình ảnh MRI hố yên có thuốc cản từ ngày 17/03/2021 (pha ngấm thuốc và pha chưa ngấm thuốc)

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định: U tuyến tuyến yên không tăng tiết có hạ natri máu nặng và đái tháo nhạt trung ương, tăng huyết áp, rung nhĩ vĩnh viễn; đã được điều trị: Corticoid, chống lợi niệu, bù natri, kiểm soát huyết áp và tần số thất. Bác sĩ ngoại thần kinh khám và đề nghị chuyển bệnh viện Chợ Rẫy chỉ định phẫu thuật u tuyến yên bằng xạ phẫu dao gamma quay có trì hoãn. Tại bệnh viện Chợ Rẫy, sau 3 tháng điều trị ngoại trú bằng thuốc chống lợi niệu, các triệu chứng lâm sàng trên thuyên giảm và mất dần. Ngày 29/09/2021, bệnh nhân tái khám và đánh giá lại các xét

NGHIỆM. Cụ thể, MRI sọ não: Không còn thấy khối choán chỗ trong hố yên, ít máu vùng hố yên, cuống tuyến yên lệch trái; xét nghiệm hormon tuyến yên, tuyến giáp, tuyến thượng thận và điện giải bình thường: ADH 4.02 pg/ml, prolactin 89.78 mcU/ml, TSH 1.93 mcU/ml, FT3 4.09 pmol/l, FT4 9.36 pmol/l, ACTH 36.75 pg/ml, cortisol 206,91 nmol/l, natri 139.1 mmol/l, kali 3.9 mmol/l, calci 2.2 mmol/l, tỉ trọng nước tiểu 1.010. Bệnh nhân không còn chỉ định xạ phẫu bằng dao gamma quay, được hẹn tái khám định kỳ mỗi 6 tháng tại bệnh viện Chợ Rẫy.



Hình ảnh MRI hố yên có thuốc cản từ ngày 29/09/2021

3. BÀN LUẬN

U tuyến tuyến yên được phân nhóm dựa trên nguồn gốc tế bào (gồm u tuyến yên tăng tiết và u tuyến yên không tăng tiết) hoặc dựa trên kích thước khối u (gồm microadenoma (<1 cm), macroadenoma (≥ 1 cm) và u tuyến khổng lồ (≥ 4 cm)). Trong đó 60-70% u tuyến tuyến yên là u

tăng tiết. Nhóm này được phân loại như sau: u tiết GH, u tiết prolactin, u tiết TSH, u tiết GnH, u tiết ACTH, u tiết nhiều loại hormone. Còn lại, 25-35% u tuyến yên thuộc loại không tăng tiết, trong đó hầu hết là u tế bào tiết hormone sinh dục GnH (70-90%). Trong một báo cáo của Fernandez A khi khảo sát một cộng đồng riêng lẻ hơn

800.000 cư dân ở Anh, tần suất NFPAs trong cộng đồng qua mổ tử thi và chụp MRI sọ não là 22.2/ 100.000 dân [4]. Trong một nghiên cứu kéo dài 15 năm ở Bắc Phần Lan, tần suất u tuyến tuyến yên trong cộng đồng là 4/100.000 dân, trong đó tần suất NFPAs là 1/100.000 dân [9]. Những con số này có lẽ thấp hơn thực tế do còn bỏ sót những bệnh nhân microadenoma không triệu chứng kéo dài nhiều năm và không phát hiện qua chụp MRI sọ não.

Trong các tổn thương ở tuyến yên, macroadenoma NFPAs là nguyên nhân phổ biến nhất gây suy tuyến yên nguyên phát. Suy tuyến yên có thể giới hạn ở một loại hoặc nhiều loại hormone khác nhau được tiết ra bởi tế bào thùy trước tuyến yên. Nghiên cứu phân tích gộp của Georgia Ntali và John A Wass từ 65 nghiên cứu dịch tễ và báo cáo ca lâm sàng NFPAs từ năm 1994 đến năm 2016 cho thấy tỉ lệ suy tuyến yên một phần chiếm 37-86% và suy tuyến yên toàn phần là 6-29%; trong đó giảm tiết hormone GH là phổ biến, chiếm 61-100%, suy sinh dục 36-96%, suy vỏ tuyến thượng thận 17-62%, suy giáp 8-81% và đặc biệt sự xuất hiện của đái tháo nhạt là rất hiếm gặp. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này cũng cho thấy một điều rất đáng chú ý, đó là 30-42% microadenoma NFPAs có giảm ít nhất 1 loại hormone tuyến yên, ngược lại với cơ chế hiệu ứng khối [6]. Có 2 cơ chế bệnh sinh suy tuyến yên ở nhóm bệnh này là: Khối u tuyến yên chèn ép trực tiếp hoặc

gián tiếp vào tĩnh mạch cửa vùng dưới đồi – tuyến yên gây thiếu hụt hormone vùng dưới đồi cho tuyến yên và khối u chèn ép mô tuyến yên lành gây suy chức năng bài tiết của các tế bào này [6, 8].

Bệnh nhân chúng tôi báo cáo là một trường hợp điển hình u tuyến tuyến yên không tăng tiết, hiếm gặp khi có hạ natri máu nặng đồng thời đái tháo nhạt trung ương. Được chẩn đoán xác định dựa vào triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm sinh hóa, MRI sọ não. Bệnh nhân có đầy đủ triệu chứng lâm sàng suy tuyến yên: Hội chứng suy giáp gồm vẻ mặt vô cảm, phản ứng chậm, da khô; hội chứng suy vỏ thượng thận mạn gồm chán ăn, mệt mỏi, buồn nôn, yếu mỏi cơ, hạ natri máu; đái niệu do đái tháo nhạt trung ương kèm theo đau đầu lan tỏa và bán manh thị trường thái dương 2 bên. Đái tháo nhạt xuất hiện trên bệnh nhân này là một trường hợp rất hiếm gặp, theo nghiên cứu phân tích gộp của Georgia Ntali và John A Wass [6]. Có thể giải thích rằng u tuyến yên của bệnh nhân này có kích thước lớn (1.73 x 1.8cm) gây chèn ép hệ tĩnh mạch cửa vùng dưới đồi – tuyến yên dẫn tới thiếu hụt hormone ADH ở thùy sau tuyến yên. Kết quả xét nghiệm hormon cho thấy bệnh nhân bị suy tuyến yên toàn phần: hormone tuyến giáp: TSH giảm 0.29 mU/l, FT3 giảm 1.89 pmol/l, FT4 giới hạn bình thường dưới 10.73 pmol/l; hormone vỏ tuyến thượng thận: cortisol máu giảm nặng 36.31 nmol/l, aldosterone giới hạn

bình thường dưới 5.33 ng/dl, ACTH giới hạn bình thường dưới 8.97 pg/ml, prolactin giảm 71.79 mcU/ml. Các xét nghiệm hormone sinh dục hiện tại bệnh viện chưa triển khai nên không xác định.

Đau đầu là triệu chứng thần kinh thường gặp, xuất hiện ở 19 - 75% số bệnh nhân [6]. Cơ chế bệnh sinh là do hiệu ứng khối gây tăng áp lực nội sọ, chèn ép vào màng cứng có chứa thụ cảm đau hoặc kích thích dây thần kinh tam thoa do khối u xâm lấn xoang hang. Tuy nhiên, khi khai thác kỹ tiền sử đau đầu thường rất khó phân biệt giữa đau đầu nguyên phát không liên quan đến khối u, đau đầu nguyên phát nặng lên do khối u hay đau đầu thứ phát do khối u. Và cũng không có đặc điểm phân biệt với các loại đau đầu khác, mặc dù chúng thường lan tỏa. Đó là lí do chụp MRI sọ não để rồi phát hiện u tuyến yên khi chưa có dấu hiệu suy tuyến yên.

Rối loạn thị lực phổ biến nhất là mất thị trường do khối u chèn ép vào giao thoa thị giác, thường là bán manh thị trường thái dương ở một hoặc cả hai bên, trong đó phổ biến hơn cả là bán manh thị trường thái dương 2 bên [2]. Trong một nghiên cứu đa trung tâm ở 8 cơ sở thần kinh trên 1719 bệnh nhân NFPAs, rối loạn thị trường đã xuất hiện ở 46% số bệnh nhân [5]. Theo tác giả Siddharth Ogra và cộng sự, tần suất bán manh thị trường thái dương 2 bên chiếm 41%, trong khi bán manh 1 bên là 33% [7].

Rối loạn điện giải thường gặp do NFPAs là hạ natri máu nhưng rất hiếm gặp hạ natri máu nặng, nguyên nhân do giảm cortisol máu hoặc do hội chứng tăng tiết ADH không thích hợp (SIADH). Theo một nghiên cứu hồi cứu trong 19 năm (1990 - 2008) tại Chi-lê phát hiện 77 bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị u tuyến yên, tác giả Jorge Vega và cộng sự đã thống kê tỉ lệ hạ natri máu chỉ xuất hiện ở 3 ca (2 ca do suy vỏ thượng thận, suy giáp và 1 ca do SIADH), chiếm 3.9% [10]. Trong báo cáo chúng tôi, bệnh nhân có tình trạng hạ natri máu mức độ nặng 105 mmol/l do giảm cortisol máu. Kết quả này tương tự báo cáo của tác giả Jorge Vega với natri máu 108-119 mmol/l.

MRI là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định NFPAs đồng thời có vai trò rất quan trọng trong việc chẩn đoán sớm NFPAs khi triệu chứng lâm sàng còn mờ nhạt. Nhiều nghiên cứu cho thấy, NFPAs thường được phát hiện tình cờ qua MRI sọ não khi đang chẩn đoán một bệnh lý khác. Theo tác giả Bhagwan Das và cộng sự, macroadenoma chiếm 78%, còn lại là 22% microadenoma [2]. Ở bệnh nhân chúng tôi báo cáo, kết quả MRI ghi nhận macroadenoma.

NFPAs hiếm khi xuất hiện ở trẻ em và trẻ vị thành niên. Cũng theo tác giả Bhagwan Das và cộng sự, độ tuổi trung bình mắc NFPAs là 48 ± 14 tuổi, trong đó nam giới chiếm 59% [2].

Theo Drange và cộng sự, độ trễ của chẩn đoán NFPAs là 1.96 ± 2.9 năm [3]. Điều này là do NFPAs thường có triệu chứng ban đầu không rõ rệt, diễn tiến âm thầm và từ từ nên dễ bị bỏ qua. Ngoài ra, các bác sĩ ít khi nghĩ đến bệnh này mà thường nghĩ tới các bệnh lý khác phổ biến hơn như đau đầu căng cơ, suy nhược thần kinh, trầm cảm, rối loạn thị lực do tuổi, rối loạn điện giải do tuổi và ăn uống kém.

Để chẩn đoán NFPAs cần dựa vào:

- Hỏi bệnh sử có giá trị gợi ý: đau đầu, rối loạn thị trường.

- Khám phát hiện triệu chứng của suy giáp, suy thượng thận, suy sinh dục, rối loạn nước điện giải.

- Xét nghiệm máu: Định lượng các hormon tuyến yên (ACTH, TSH, IGF-1, FSH, LH, PRL), hormon tuyến giáp (FT3, FT4), hormon tuyến thượng thận (cortisol 8 giờ sáng), hormon tuyến sinh dục (estrogen, progesterone), xét nghiệm điện giải, ADH, copeptin.

- MRI sọ não và hố yên có căn cứ để đánh giá kích thước và tính chất tuyến yên.

Về mặt điều trị: Phẫu thuật qua đường xoang bướm (Transsphenoidal surgery - TSS) được khuyến cáo là phương pháp điều trị đầu tay cho bệnh nhân NFPAs có triệu chứng, đặc biệt là ở những bệnh nhân khiếm khuyết thị giác, vì nó kiểm

soát khối u lâu dài ở khoảng 80% đến 90% bệnh nhân và có tỷ lệ tử vong thấp. Tỷ lệ cắt bỏ hoàn toàn khối u sau TSS thay đổi từ 20% đến 83% tùy theo trình độ của từng trung tâm và sự lành nghề của từng bác sĩ phẫu thuật. Khoảng 50% bệnh nhân vẫn còn lại tế bào u sau phẫu thuật và cần thêm một bước điều trị củng cố là xạ phẫu dao gamma quay để loại bỏ nốt tế bào u còn sót lại hoặc khối u tái phát. MRI hố yên có căn cứ từ sau phẫu thuật 3 đến 4 tháng để đánh giá hiệu quả điều trị khối u, và sau đó lặp lại mỗi 3 đến 5 năm để kiểm tra khối u tái phát. Tỷ lệ tái phát giảm đáng kể ở những bệnh nhân được điều trị củng cố bằng xạ phẫu dao gamma quay và thuốc đồng vận dopamin [2, 5]. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu tổng quan của Pereira và cộng sự đã báo cáo 34 trong tổng số 304 (11%) bệnh nhân NFPAs tự thoái lui, nguyên nhân thường là do xuất huyết tuyến yên [8].

4. KẾT LUẬN

NFPAs là một bệnh lý thần kinh nội tiết hiếm gặp, khó chẩn đoán sớm và có nhiều biến chứng có thể đe dọa tính mạng bệnh nhân. Trong đó, hai dấu hiệu lâm sàng quan trọng để sớm nghĩ đến chẩn đoán NFPAs là đau đầu không đáp ứng với điều trị thông thường và bán manh thị trường thái dương. Hạ natri máu nặng và đái tháo nhạt trung ương tuy hiếm gặp nhưng cũng không loại trừ nguyên nhân NFPAs. Mặc dù vậy, nếu được chẩn đoán

sớm và điều trị thích hợp thì bệnh nhân hoàn toàn đáp ứng tốt với điều trị. Do đó, các bác sĩ cần quan tâm nhiều hơn nữa đến bệnh lý này để góp phần phát hiện bệnh sớm nhằm tránh các biến chứng ảnh hưởng tính mạng bệnh nhân, nhất là trên bệnh nhân lớn tuổi có bệnh lý nền.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Khoa Diệu Vân (2013), “Suy thùy trước tuyến yên”, *Bệnh nội tiết chuyển hóa*. 583, p. 85.
2. Das, B., et al. (2019), “Presentation, Management, and Outcomes of Nonfunctioning Pituitary Adenomas: An Experience from a Developing Country”, *Cureus*. 11(9), p. e5759.
3. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V et al. (2000), “Pituitary tumor registry: a novel clinical resource.”, *Clin Endocrinol Metab*, pp. 168–174.
4. Fernandez, A., Karavitaki, N., and Wass, J. A. (2010), “Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK)”, *Clin Endocrinol (Oxf)*. 72(3), pp. 377-82.
5. Molitch, M. E. (2008), “Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas”, *Endocrinol Metab Clin North Am*. 37(1), pp. 151-71, xi.
6. Ntali, G. and Wass, J. A. (2018), “Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas”, *Pituitary*. 21(2), pp. 111-118.
7. Ogra, S., et al. (2014), “Visual acuity and pattern of visual field loss at presentation in pituitary adenoma”, *J Clin Neurosci*. 21(5), pp. 735-40.
8. Pereira, A. M., Dekkers, O. M., and Romijn, J. A. (2008), “Treatment and Follow-Up of Clinically Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas”, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 93(10), pp. 3717-3726.
9. Raappana, A., et al. (2010), “Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007”, *J Clin Endocrinol Metab*. 95(9), pp. 4268-75.
10. Vega, J., et al. (2009), “[Hyponatremia associated to pituitary adenomas. Report of three patients]”, *Rev Med Chil*. 137(12), pp. 1607-12.