HỘI CHỨNG CUSHING DO U VỎ THƯỢNG THẬN Ở TRẺ EM**Nguyễn Trọng Thành, Vũ Chí Dũng***Bệnh viện Nhi Trung ương*

DOI: 10.47122/vjde.2020.42.12

ABSTRACT***Cushing's syndrome in a child with adrenal adenomas***

Cushing's syndrome is a rare disorder, especially in children. Pathogenesis of disease results directly from an excess increase in blood glucocorticoid level. Cushing's syndrome has a large spectrum of manifestations from subclinical to overt symptoms. The severity of disease depends on duration and intensity of excess glucocorticoid increase. Establishing the definitive diagnosis is often difficult in early stages because of few typical signs and symptoms, which are always unusual and easily overlooked in clinical practice, particularly in children. We report clinical presentations of a 20months old boy diagnosed with Cushing's syndrome induced by right adrenal adenomas. The child presented first onset at 9 months old, however definitive diagnosis was established at 20 months of age. The patient was treated with complete tumorectomy. His condition improved significantly with rapid alleviation in symptoms of Cushing's syndrome.

Key words: *Cushing syndrome, adrenal tumor in children.*

TÓM TẮT

Hội chứng Cushing là một tình trạng bệnh lý hiếm gặp, đặc biệt ở trẻ em. Cơ chế bệnh sinh là do hiện tượng tăng bất thường nồng độ glucocorticoid trong cơ thể. Hội chứng Cushing có biểu hiện lâm sàng đa dạng, từ không triệu chứng cho đến các triệu chứng điển hình của bệnh. Tính chất và mức độ của bệnh phụ thuộc vào thời gian diễn biến và mức độ tăng bất thường của glucocorticoid trong máu. Chẩn đoán xác định bệnh gặp khó khăn trong giai đoạn sớm khi các triệu chứng lâm sàng chưa điển hình. Đặc biệt ở trẻ nhỏ, các triệu chứng thường không đặc hiệu và thường

dễ bị bỏ sót trên lâm sàng. Chúng tôi báo cáo trường hợp trẻ nam 20 tháng tuổi được chẩn đoán hội chứng Cushing do u vỏ tuyến thượng thận phải. Trẻ có các biểu hiện khởi phát bệnh lúc 9 tháng tuổi, tuy nhiên chỉ chẩn đoán xác định được khi trẻ 20 tháng tuổi. Trẻ được điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u, bổ sung và giảm dần liều hydrocortison sau phẫu thuật. Kết quả điều trị tốt với lâm sàng tiến triển và sự giảm nhanh các triệu chứng của hội chứng Cushing.

Từ khóa: *Hội chứng Cushing, u tuyến thượng thận trẻ em.*

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Chí Dũng

Ngày nhận bài: 15/8/2020

Ngày phản biện khoa học: 11/9/2020

Ngày duyệt bài: 6/11/2020

Email: dungvu@nch.org.vn

Điện thoại: 0904242010

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Cushing do u vỏ thượng thận là một tình trạng rối loạn nội tiết gây ra do hiện tượng tăng tiết bất thường cortisol từ các tế bào tuyến của vỏ thượng thận. Bệnh hiếm gặp ở trẻ em với tỉ lệ mắc mới là 2 đến 5 trường hợp trong một triệu dân, trong số đó tỉ lệ của trẻ em chỉ khoảng 10% [1]. Trên lâm sàng, thuật ngữ “Hội chứng Cushing” để chỉ nguyên nhân xuất phát từ u vỏ thượng thận, còn thuật ngữ “Bệnh Cushing” chỉ nguyên nhân có nguồn gốc từ tuyến yên. Bệnh Cushing hay gặp ở trẻ trên 7 tuổi (trên 75%), hội chứng Cushing thường gặp ở trẻ dưới 3 tuổi, đặc biệt ở trẻ sơ sinh và trẻ bú mẹ. Bệnh gặp ở cả 2 giới, nữ có xu hướng nhiều hơn nam [2], [3]. Ước tính tỉ lệ mắc u vỏ thượng thận tăng tiết cortisol chiếm khoảng 15% trong các căn nguyên gây hội chứng Cushing ở trẻ em. Bệnh có thể xảy ra ở một trong hai bên tuyến, tuy nhiên thường gặp khối u xuất hiện ở một bên, tổn thương ở cả hai bên gặp trong 2-10% các trường hợp. Khối u có thể

xuất hiện đơn thuần hoặc kết hợp trong một số hội chứng: bệnh u sợi tuyến thượng thận nguyên phát (PPNAD), tăng sản thượng thận đa nhân (MMAD) hay hội chứng McCune Albright [4]. Ở trẻ em, khởi phát bệnh thường âm thầm. Triệu chứng hay gặp nhất là tăng cân nhanh nhưng không có sự tăng chiều cao tương xứng. Những triệu chứng điển hình thường gặp khác ở trẻ nhỏ bao gồm mặt tròn, béo phì trung tâm, rậm lông, da, bướu trâu, mọc râu hay ria mép; trẻ lớn hơn biểu hiện nam hóa, trứng cá, gai đen, đau đầu, cao huyết áp, kém tập chung thậm chí rối loạn tâm thần [1], [5]. Bệnh nhân của chúng tôi đi khám lần đầu lúc 9 tháng tuổi với biểu hiện tăng cân nhanh, mặt tròn, rậm lông và hay quấy khóc tại bệnh viện tỉnh. Tuy nhiên, không tìm được nguyên nhân và theo dõi tại nhà. Những biểu hiện trên ngày càng tiến triển, bệnh nhân được tái khám lần 2 lúc 17 tháng tuổi, tiếp tục không rõ chẩn đoán và được theo dõi tại nhà. Khi đến với chúng tôi, trẻ 20 tháng tuổi có biểu hiện điển hình các triệu chứng của hội chứng Cushing, chậm phát triển chiều cao (chiều cao dưới – 3SD – tổ chức y tế thế giới) và cao huyết áp. Trẻ được chẩn đoán u vỏ thượng thận và điều trị bằng phẫu thuật loại bỏ hoàn toàn khối u. Tình trạng của trẻ ổn định hoàn toàn sau phẫu thuật. U vỏ thượng thận nếu không được phát hiện và xử trí kịp thời có thể ảnh hưởng đến phát triển thể chất, tâm thần, vận động, gây nhiều biến chứng cũng như tiến triển ác tính. Do đó, việc chẩn đoán sớm và điều trị thích hợp là cấp thiết giúp quá trình nâng cao hiệu quả điều trị và hạn chế những biến chứng nặng có thể xảy ra.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân nam, 20 tháng tuổi, được chẩn đoán hội chứng Cushing do u vỏ thượng thận được điều trị tại khoa Nội tiết – Chuyển hóa – Di truyền, Bệnh viện Nhi Trung ương, từ 10/07/2018 đến 09/08/2018.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu ca bệnh bao gồm các thông tin

về tuổi, giới, cân nặng, các triệu chứng lâm sàng, tiền sử bệnh lý và điều trị.

Các thăm dò cận lâm sàng bao gồm công thức máu toàn phần; đông máu cơ bản (Prothrombin, APTT, Fibrinogen); nồng độ cortisol; ACTH lúc 7 giờ sáng và 12 giờ đêm, testosterone; HVA – VMA niệu; điện giải đồ; chức năng gan thận; glucose; HbA1c; cholesterol; triglyceride. Chẩn đoán hình ảnh bao gồm siêu âm ổ bụng, chụp cắt lớp vi tính ổ bụng và Xquang tuổi xương. Giải phẫu bệnh khối u.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành với sự tuân thủ về mặt y đức, được sự đồng ý của gia đình bệnh nhân.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân nam, 20 tháng tuổi vào viện vì béo phì, rậm lông và quấy khóc. Bệnh nhân là con thứ nhất, đẻ thường, đủ tháng, cân nặng khi sinh 2,8 kg, sau đẻ không suy hô hấp, không co giật. Tiền sử phát triển tâm thần và vận động bình thường đến thời điểm trẻ 9 tháng tuổi. Trẻ ít bị viêm mũi họng, không có tiền sử dùng thuốc gì đặc biệt.

Bệnh khởi phát từ hơn 1 năm trước khi vào viện, khoảng 9 tháng tuổi, trẻ xuất hiện ăn nhiều, tăng cân nhanh, má phính và hay quấy khóc đêm. Tiếp đó, trẻ biểu hiện mặt tròn hơn, mọc nhiều lông (trán, mặt, gáy, lưng), ria mép. Trẻ tăng khoảng 2kg trong 2 tháng, da rạn nhẹ và “cảm giác như da xạm và mỏng hơn”, đồng thời hay quấy khóc vô cớ. Trẻ được bố mẹ đưa đi khám tại bệnh viện tỉnh, không rõ chẩn đoán và theo dõi tại nhà. Các biểu hiện trên vẫn tồn tại và tiếp tục tiến triển rõ hơn. Bệnh nhân được tái khám lúc 17 tháng tuổi, được xét nghiệm máu và siêu âm ổ bụng, được chẩn đoán Béo phì – theo dõi hội chứng Cushing, bệnh nhân tiếp tục được theo dõi tại nhà, không quay lại tái khám.

Cách ngày đến Bệnh viện Nhi Trung ương khoảng 3 tuần, trẻ xuất hiện kích thích quấy khóc nhiều, ngủ ít, biếng ăn, mệt mỏi và hay vã mồ hôi trộm.

Các triệu chứng lâm sàng khi nhập viện: tỉnh, không sốt, không nôn, không mất nước.

Cân nặng 11 kg (+0,5 SD); chiều cao 67 cm ($< - 3 \text{ SD}$) – Tổ chức Y tế thế giới (TCYTTG). Mạch 120 lần/phút, huyết áp 150–160/80–90 mmHg, khi ngủ (> 95).

Mặt tròn, phá phính, rậm lông, mỏng, rạn da, có nốt vân tím, “da bản”. Tóc mọc thấp vùng trán, rậm lông ở mặt, trán, má, gáy,

lưng, ria mép. Bướu trâu, nhiều mỡ tập trung vùng gáy, lưng, bụng.

Tim nhịp đều, mạch rõ, phổi không ran. Trẻ chưa biết nói, chưa biết đi (trẻ tập đi men lúc 13 tháng, từ 15 tháng trẻ không tập đi trở lại). Dương vật dài 3 cm, thể tích tinh hoàn 2 bên 1 – 1,5 ml, không có lông mu.

Hình 3.1. Hình ảnh của bệnh nhân thời điểm vào viện

Chẩn đoán hình ảnh:

Siêu âm ổ bụng: Hình ảnh khối âm không đồng nhất vùng hố thượng thận phải, kích thước 28x26x28 mm, không rõ hình ảnh với hóa trong khối.

Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng: Thượng thận phải có hình ảnh khối u, kích thước 29x29x27 mm, trong có nốt vôi hóa nhỏ, sau tiêm ngấm thuốc không thấy xâm lấn ống và bao mạch máu. Giới hạn không rõ với gan phải, nghi đến xâm lấn, còn một phần cảnh phì đại. Nhiều tổ chức mỡ trong cơ thể.

Xquang tuổi xương: tương đương 9 tháng tuổi.

Xét nghiệm:

Chức năng gan, thận: Bình thường

Điện giải đồ: Na^+ 142 (135 – 145 mmol/l); K^+ 2,2 (3,5 – 5,5 mmol/l);

Glucose 4,3 (bình thường 3,3 – 5,5 mmol/l); HbA1c 4,6 (4 – 6,2 %);

Cholesterol 5,59 ($< 4,42$ mmol/l); Triglyceride 0,98 ($< 1,65$ mmol/l).

Cortisol máu (nmol/l): Thời điểm 7h (772); thời điểm 21h (962) và 24h (965).

ACTH: 0,22 (1,6 – 13,9 pmol/l); Testosteron 7,35 (8,7 – 35 nmol/l).

Đông máu cơ bản (Prothrombin. APTT, Fibrinogen): bình thường

HVA niệu 1,4 (2,8 – 15,8 $\mu\text{mol}/\text{mmol C}$); VMA niệu 0,72 $\mu\text{mol}/\text{mmol C}$.

Điều trị: Điều chỉnh rối loạn điện giải (bổ xung kali); Phẫu thuật cắt khối u thượng thận phải; Bổ xung Hydrocortisone sau phẫu thuật

và giảm dần liều.

Giải phẫu bệnh khối u: Đại thể: U thượng thận phải, khối có vỏ, kích thước 2,5x2,5x2 cm, bề mặt lõm; Vi thể: U tuyến vỏ thượng thận (Adrenal cortical adenoma).

Hình 3.2. Hình ảnh đại thể và giải phẫu bệnh của khối u

Kết quả điều trị: Các biểu hiện lâm sàng của hội chứng Cushing giảm nhanh, bệnh nhân không còn cao huyết áp, không quấy khóc. Xét nghiệm hóa sinh (điện giải, cortisol máu bình thường), được theo dõi và khám ngoại trú định kỳ theo hẹn.

4. BÀN LUẬN

Tuyến thượng thận là cơ quan nội tiết phát triển liên tục từ thời kỳ bào thai. Ở người, tuyến thượng thận bắt đầu hình thành từ tuần thứ 3 – 4 của thai kỳ, các tế bào tuyến vỏ thượng thận bắt đầu tổng hợp cortisol từ cuối quý hai của thai kỳ và tổng hợp aldosterone vào cuối quý ba của thai kỳ. Tuyến thượng thận nằm ở cực trên của thận, có chiều dài khoảng 4 – 6 cm, rộng khoảng 1 – 2 cm và dày 4 – 6 cm ở người trưởng thành. Gồm 2 vùng chính là vùng vỏ thượng thận (xuất phát từ trung bì trung gian) và vùng tủy thượng thận (xuất nguồn từ mào thần kinh). Vùng vỏ gồm 3 lớp, lớp cầu tiết aldosterone, lớp bó tiết glucocorticoid và lớp lưới tiết androgen. Vùng tủy thượng thận bao gồm các hạt chế tiết epinephrine và norepinephrine [6].

U vỏ tuyến thượng thận là tình trạng hiếm gặp, thường gặp nhất ở trẻ dưới 3 tuổi, bệnh có xu hướng gặp ở nữ nhiều hơn nam [2]. Bệnh nhân của chúng tôi được chẩn đoán lúc 20 tháng tuổi, nhưng triệu chứng khởi phát từ rất sớm, 9 – 10 tháng tuổi. Ở hầu hết trẻ em, triệu chứng khởi phát bệnh thường kín đáo và thay đổi. Triệu chứng phổ biến hay gặp nhất là tăng cân nhanh. Ở trẻ nhỏ, phát triển chiều cao không tương xứng với cân nặng là một dấu hiệu quan trọng. Ngoài ra, các biểu hiện khác có thể gặp bao gồm mặt tròn, biến đổi tính chất da, rậm lông và cao huyết áp. Ở trẻ lớn có thể biểu hiện nam hóa, trứng cá, gai đen, vô kinh hay chậm phát triển sinh dục ở nữ [1]. Bệnh nhân của chúng tôi biểu hiện các triệu chứng lâm sàng điển hình của hội chứng Cushing. Béo phì trung tâm với sự phân bố mỡ tập trung ở mặt và thân mình nhiều hơn ở chi: mặt tròn như mặt trăng, bướu trâu ở gáy, mỡ dày ở ngực, bụng nhiều hơn ở mông và chân tay, mặt đỏ, chân tay nổi vân tím do sung huyết các mao mạch ngoại vi, rậm lông, tóc dày, chân tóc mọc thấp, lông mày rậm, nhiều lông tơ ở mặt và thân mình, mọc râu và

ria mép. Ngoài ra, bệnh nhân có cao huyết áp với biểu hiện lâm sàng kín đáo, chỉ có biểu hiện hay quấy khóc và dễ cáu gắt. Những triệu chứng này cũng được báo cáo trong nhiều y văn [7], [8]. Hội chứng Cushing gây nên chậm tăng trưởng chiều cao ở trẻ em là do một mặt glucocorticoid tác dụng trực tiếp lên sự phát triển của sụn đầu xương dài, mặt khác androgen gây cốt hóa sớm đầu sụn, tiếp xúc kéo dài với corticosteroid ngoại sinh cũng liên quan đến ức chế tăng trưởng và chậm trưởng thành xương. Năm 1965, một nghiên cứu trên 36 trẻ có bệnh lý về tuyến thượng thận, bệnh Addison có dùng Hydrocortisone với liều 30 – 50 mg/m² da mỗi ngày, cho thấy những trẻ này có xu hướng giảm tốc độ tăng trưởng và sự trưởng thành của xương [9]. Bệnh nhân của chúng tôi có chiều dài 67 cm (dưới – 3SD, WHO), như vậy bệnh đã ảnh hưởng nặng đến phát triển chiều cao của trẻ. Điều này có thể do thời gian bệnh kéo dài không được phát hiện mà đây là giai đoạn phát triển mạnh mẽ và quan trọng của xương. Cân nặng theo tuổi của trẻ trong giới hạn bình thường (+0,5 SD - TCYTTG). Tuy nhiên nhìn bề ngoài của trẻ giống trẻ béo phì, nguyên nhân là do sự rối loạn phân bố mỡ tại mặt, ngực và bụng (béo trung tâm). Như vậy, cần phát hiện để điều trị sớm nguyên nhân là điều cấp thiết để giảm thiểu những ảnh hưởng đến sự phát triển chiều cao của trẻ. Tăng huyết áp được báo cáo ở 60% trẻ mắc hội chứng Cushing. Cơ chế bệnh sinh cũng chưa được hiểu rõ hoàn toàn, giả thuyết đưa ra bao gồm tình trạng dư thừa của hormon chuyển hóa muối nước và tác dụng của cortisol lên mạch máu ngoại biên. Dư thừa cortisol dẫn đến tăng cung lượng tim, tăng sức cản ngoại biên và tái tạo mạch máu. Huyết áp sẽ hồi phục sau khi nguyên nhân được giải quyết ở trẻ em; tuy nhiên ở người trưởng thành có khoảng 30% tồn tại cao huyết áp dai dẳng [4], [7]. Bệnh nhân của chúng tôi cũng có biểu hiện cao huyết áp, có thể đã có cao huyết áp kéo dài với biểu hiện quấy khóc vô cớ ở trẻ. Sau phẫu thuật, huyết áp của trẻ trở về bình thường theo lứa tuổi (85/50 mmHg). Magiakou báo cáo nghiên cứu trên 31 trẻ cao huyết áp do u vò

thượng thận, sau 1 năm tất cả các bệnh nhi đều có huyết áp tâm trương bình thường, chỉ có 3,2% trẻ còn tồn tại cao huyết áp tâm thu [10].

Xét nghiệm định lượng nồng độ cortisol trong máu có ý nghĩa quan trọng để chẩn đoán xác định và chẩn đoán nguyên nhân. Bình thường nồng độ cortisol cao nhất trong ngày từ 8 đến 9 giờ sáng, sau đó giảm dần, nồng độ này sẽ giảm 50% vào lúc 8 giờ tối và thấp nhất lúc 24h. Tuy nhiên, nồng độ cortisol trong huyết tương của bệnh nhân này không có sự biến đổi trong ngày và luôn luôn cao; thậm chí cao nhất là thời điểm 24h (965 nmol/l). Ngược lại với cortisol, nồng độ ACTH rất thấp, điều này cho thấy quá trình điều hòa ngược tuyến yên – thượng thận hoạt động bình thường và nguyên nhân tăng cortisol là ngoài tuyến yên. Nguyên nhân phổ biến nhất của hội chứng Cushing ở trẻ em là hội chứng Cushing ngoại sinh. Đây là kết quả của việc sử dụng glucocorticoid hoặc ACTH mạn tính. Hội chứng Cushing nguyên nhân nội sinh ở trẻ em do sản xuất quá mức ACTH từ tuyến yên gọi là bệnh Cushing và thường được gây ra bởi một microadenoma tuyến yên tiết ACTH và hiếm hơn một macroadenoma [4]. Catecholamin là một nhóm các hormon tương tự nhau được tiết bởi tuyến tủy thượng thận, thường tăng rất cao trong u tủy thượng thận (pheochromocytomas). Xét nghiệm HVA và VMA trong nước tiểu giúp đánh giá và loại trừ bệnh u tủy thượng thận gây tăng huyết áp [11]. Nồng độ kali trong máu có tương quan nghịch với nồng độ cortisol do tác dụng trên chuyển hóa muối nước, một yếu tố khác có thể liên quan là tăng deoxycorticosterone hoặc corticosterone cũng gây hạ kali máu. Hạ kali máu là tình trạng thường gặp trong hội chứng Cushing [9]. Bệnh nhân của chúng tôi cũng có hạ kali máu mức độ nặng (< 2,5 mmol/l) và được điều trị bổ sung. Tình trạng bệnh của trẻ kéo dài, sẽ xuất hiện các nguy cơ về bệnh tiểu đường cũng như biến cố về mỡ máu và bệnh tim mạch sẽ tăng lên do tình trạng kháng insulin và rối loạn chuyển hóa thứ phát do cortisol [12]. Bệnh nhân của chúng tôi có rối loạn mỡ máu (tăng

cholesterol), không có bệnh lý tiểu đường.

Chẩn đoán hình ảnh đóng vai trò quan trọng giúp chẩn đoán u thượng thận. Siêu âm là phương pháp chẩn đoán hình ảnh đầu tay do tính tiện lợi, chi phí thấp và không có hại. Tuy nhiên, trong giai đoạn sớm của bệnh độ nhạy của phương pháp không cao. Khi bệnh nhân có biểu hiện hội chứng Cushing, tìm nguyên nhân và vị trí tiết cortisol là điều cần thiết. Cộng hưởng từ sọ não (tuyến yên) và chụp cắt lớp vi tính ổ bụng là 2 phương pháp thực sự hữu ích giúp cho chẩn đoán và điều trị [1], [5].

Điều trị lựa chọn cho khối u tuyến thượng thận lành tính là phẫu thuật cắt bỏ. Phương pháp phẫu thuật có thể là mổ mở hoặc nội soi. Đây cũng là biện pháp điều trị triệt để hội chứng Cushing do u vỏ thượng thận. Cần chú ý rằng, sau khi phẫu thuật cắt bỏ khối u, sẽ có một giai đoạn suy thượng thận trong khi chờ hoạt động trở lại của tuyến thượng thận còn lại. Do đó, glucocorticoid liều sinh lý (hydrocortisone liều 12 – 15 mg/m²/ ngày) nên được điều trị ngay tức thì sau phẫu thuật đối với bệnh nhân cắt một bên tuyến thượng thận. Nếu trẻ được cắt cả 2 bên, cần sử dụng liều tăng gấp 3 lần và giảm dần về liều sinh lý [1], [4], [5].

Ngoài ra, hội chứng Cushing còn liên quan đến nhiều rối loạn tâm thần và tâm lý. Phổ biến nhất là mất khả năng kiểm soát cảm xúc, trầm cảm và lo lắng. Những bất thường khác bao gồm hưng cảm, rối loạn hoảng sợ, ý tưởng tự tử, tâm thần phân liệt, triệu chứng ám ảnh cưỡng chế, rối loạn tâm lý ở những trẻ lớn hơn hoặc người trưởng thành. Các triệu chứng này sẽ cải thiện nhanh chóng sau khi tình trạng tăng cortisol được giải quyết. Gần đây các báo cáo đã chỉ ra rằng, trẻ mắc hội chứng Cushing có thể suy giảm khả năng nhận thức và học hành trong 1 năm kể từ sau phẫu thuật mà không có bất kỳ bệnh tâm lý liên quan nào. Những hậu quả trên phát triển thể chất, tâm thần và vận động vẫn còn kéo dài hơn nữa [1], [8]. Cần theo dõi định phát hiện tái phát u vỏ thượng thận bên đối diện cũng như quá trình phát triển chiều cao, tâm thần và vận động của trẻ.

5. KẾT LUẬN

Hội chứng Cushing do u vỏ thượng thận là một bệnh lý hiếm gặp ở trẻ em. Bệnh gây ảnh hưởng đến phát triển thể chất, tâm thần, vận động và có thể tiến triển ác tính hóa. Triệu chứng khởi phát có thể chỉ bao gồm tăng cân nhanh không tương xứng với tăng chiều cao; giai đoạn tiếp theo có biểu hiện rõ các triệu chứng đặc trưng. Xác định nguyên nhân là vấn đề quan trọng giúp quá trình điều trị và tiên lượng của bệnh. Bệnh có thể điều trị khỏi hoàn toàn bằng phẫu thuật. Cần theo dõi tăng trưởng, tâm lý và đánh giá tái phát định kỳ ở trẻ có hội chứng Cushing do u vỏ thượng thận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Stratakis C.A. (2012).** Cushing Syndrome in Pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am*, **41**(4), 793–803.
2. **Ribeiro R.C., Michalkiewicz E.L., Figueiredo B.C., et al. (2000).** Adrenocortical tumors in children. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **33**(10), 1225–1234.
3. **Tsigos C. và Chrousos G.P. (1996).** Differential diagnosis and management of Cushing’s syndrome. *Annu Rev Med*, **47**, 443–461.
4. **Magiakou M.A., Mastorakos G., Zachman K., et al (1996).** Cushing’s Syndrome in Children and Adolescents -- Presentation, Diagnosis, and Therapy | *N Engl J Med* 1994; 331:629-636
5. **Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W., et al (2008).** The diagnosis of Cushing’s syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, **93**(5), 1526–1540.
6. **Dutt M. và Jialal I. (2020).** Physiology, Adrenal Gland. *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
7. **Lodish M.B., Sinaii N., Patronas N., et al. (2009).** Blood Pressure in Pediatric Patients with Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, **94**(6), 2002–2008.
8. **Merke D.P., Giedd J.N., Keil M.F., et al. (2005).** Children experience cognitive

- decline despite reversal of brain atrophy one year after resolution of Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, **90**(5), 2531–2536.
9. **Yasuda G, Shionoiri H, Hayashi S., et al (2016).** Cushing’s disease: evaluation of mineralocorticoid-induced hypertension. *Intern Med*; 32 (10):784-8.
 10. **Magiakou M.A., Mastorakos G., Zachman K., et al. (2007).** Blood Pressure in Children and Adolescents with Cushing’s Syndrome before and after Surgical Cure. **82**(6), 5.
 11. **Bholah R. và Bunchman T.E. (2017).** Review of Pediatric Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Front Pediatr*, **5**.
 12. **Barbot M., Ceccato F., và Scaroni C. (2018).** Diabetes Mellitus Secondary to Cushing’s Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*, **9**.