



Hội chứng cận ung thư

TS. Nguyễn Hải Anh*

TÓM TẮT

Hội chứng cận ung thư (hay hội chứng cận u) gồm những biểu hiện toàn thân không do di căn xuất hiện ở các bệnh ác tính. Nhìn chung những hội chứng này là tập hợp của những triệu chứng gây ra do các chất được sản sinh bởi các khối u. Các hội chứng có thể là: nội tiết, thần kinh cơ, xương khớp, huyết học, tim mạch, da, tiêu hoá, thận, hoặc tổ chức liên kết. Tần suất mắc hội chứng này xảy ra ở khoảng 10% đến 15% bệnh lý ác tính (2% đến 20% tùy theo nghiên cứu) và chúng có thể là những biểu hiện đầu tiên hoặc những biểu hiện nổi trội của bệnh lý ác tính.

I. SINH LÝ BỆNH

Hội chứng cận u có thể do việc sản xuất và giải phóng các kháng thể hoặc những chất có hoạt tính sinh lý. Trong thực tế bất cứ khối u nào cũng có thể sản xuất ra các hormon, các protein giống hormon, các enzym, protein bào thai, hoặc cytokines. Hiếm gặp hơn khối u có thể tác động đến con đường chuyển hoá thông thường hoặc chuyển hoá steroid.

1. Protein bào thai: bình thường các protein bào thai chỉ được sản xuất trong thời kỳ bào thai. Trong một số trường hợp ung thư phổi, tổ chức khối u sản xuất ra các protein này. Sự hiện diện của các protein bào thai cho phép phát hiện các bệnh lý ác tính, chúng được xem như những chất chỉ điểm khối u. Các protein bào thai thường được nhắc đến bao gồm: CEA; AFP; CA19.9.

2. Các hormon cận ung thư: các hormon tiết trong hội chứng cận ung thư có thể là các peptide,

polypeptide nhưng không bao giờ có dạng steroids. Chúng có thể là một hormon dạng protein, một tiền chất hormon, hoặc là một chất có tác động như hormon được tiết ra từ mô ung thư và biểu hiện bằng những triệu chứng ở xa, tại cơ quan đích. Các hormon này có một số đặc tính sau:

- Không hoàn toàn giống hormon nguyên thủy, đa số chúng có cấu trúc đa peptide. Thông thường chúng là một tiền hormon có trọng lượng phân tử lớn hơn hormon chính thức. Do vậy thường dùng tiếp vị ngữ "like" để chỉ loại hormon này, ví dụ: ACTH-like, PTH-like.

- Một khối u có thể tiết nhiều loại hormon: ví dụ u phổi có thể tiết các hormon như: ACTH (Adenocorticotrope hormone); PTH (Parathyroid hormone): hormon cận giáp trạng; ADH (Hormone antidiuretique): hormon chống bài niệu...

- Một loại hormon có thể do nhiều loại khối u tiết ra: ACTH có thể được tiết ra từ u phổi, u tuyến ức, u tụy...

* Phó Trưởng khoa Hô Hấp – Bệnh viện Bạch Mai



II. CÁC HỘI CHỨNG CẬN U THƯỜNG GẶP TRONG UNG THƯ PHỔI

1. Tăng canxi huyết: tăng canxi huyết thường do khối u di căn xương, tuy nhiên trong một số trường hợp tăng canxi huyết là do tổ chức khối u sản xuất nhiều các peptide liên quan đến hormon cận giáp (parathyroid hormone). Các peptide này có tác động tương tự như các hormon cận giáp: gia tăng hoạt động của các huỷ cốt bào, tăng tái hấp thu canxi ở ống thận và tăng hấp thu canxi ở ruột, do vậy gây tăng canxi huyết. Các peptide này hoạt động không chịu sự điều tiết của cơ chế điều khiển ngược âm tính. Tăng canxi huyết thường gặp nhất với ung thư phổi typ tế bào vảy (squamous cell carcinoma). Khoảng 15% các bệnh nhân ung thư có tăng canxi huyết trước khi chết.

2. Hội chứng tăng tiết ADH không phù hợp với tổ chức (SIADH): ADH bình thường được sản xuất bởi nhân trên thị của vùng dưới đồi, sau đó bài tiết vào máu. Trong một số trường hợp ung thư phổi hoặc ung thư tụy, các khối u này bài tiết nhiều ADH-like, do vậy gây tăng tái hấp thu nước của ống lượn xa và ống góp, trong những trường hợp này natri máu thường thấp < 130mmol/lít, trong khi natri niệu >20mmol/24 giờ. Natri máu hạ quá nhiều gây biểu hiện ngộ độc nước trên lâm sàng. Mặc dù có tới 70% các ung thư phổi có tăng tiết ADH, nhưng ít khi gây hội chứng SIADH. Hội chứng SIADH chủ yếu gặp trong các trường hợp ung thư phổi tế bào nhỏ.

Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng tiết ADH không phù hợp:

- Natri máu < 130mmol/l.
- Áp lực thẩm thấu máu giảm = 220mosm/kg.
- Áp lực thẩm thấu nước tiểu = thẩm thấu máu.
- Natri niệu = 20mmol/24 giờ.
- Chức năng thận bình thường.
- Không giảm lưu lượng tuần hoàn.
- Không phù.
- Chức năng thượng thận và tuyến giáp bình thường.

- Không có tiền sử sử dụng thuốc.

Giảm natri huyết nhẹ (>120 mmol/l) gây mệt mỏi, buồn nôn, nôn, kém ăn, nhức đầu. Giảm nặng (<120 mmol/l) gây lú lẫn, ngủ lịm, vật vã, thậm chí có thể xuất hiện cơn động kinh và hôn mê, đột quỵ, tử vong. Cần phải cắt bỏ u, nếu không cắt được u bệnh nhân phải hạn chế uống nước (<500 ml/ngày) trong 1 tuần. Uống Demeclocyclin (600-1200ng/ngày) có thể làm mất tác dụng của AVP, song có thể gây suy thận. Bệnh nhân bị giảm natri huyết nặng, có dấu hiệu tâm thần có thể truyền dịch muối 0,9%-3% kèm theo furosemide.

3. Hội chứng Cushing: khá thường gặp, do các khối u sản xuất ra ACTH và ACTH like. Các ACTH này được sản xuất ra và không chịu sự điều khiển ngược âm tính của trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận. Khoảng 50% số các bệnh nhân ung thư phổi có tăng ACTH, tuy nhiên ít khi chúng gây ra hội chứng Cushing. Các triệu chứng của hội chứng Cushing chỉ gặp ở khoảng 1-5% số các trường hợp ung thư phổi tế bào nhỏ.

Các triệu chứng thường thấy tương tự như biểu hiện lâm sàng của hội chứng Cushing do cường năng tuyến thượng thận: bệnh nhân có biểu hiện béo phì, mỡ tập trung chủ yếu ở mặt, cổ, thân bụng, trong khi chân và tay teo nhỏ. Tăng cân thường là triệu chứng sớm, sau này thấy mặt tròn như mặt trăng, da mặt đỏ, bụng béo phệ. Huyết áp cao, rối loạn sinh dục. Tính tình hay cáu bẳn, số ít trường hợp trầm cảm, kém trí nhớ. Mệt và yếu cơ. Chụp X - quang xương thấy tình trạng loãng xương. Kali máu giảm, ACTH và cortisol máu đều tăng.

4. Hội chứng Lambert-Eaton: Các tế bào ung thư đóng vai trò như những dị nguyên, do vậy cơ thể sản xuất các kháng thể chống lại. Một số kháng thể này đóng vai trò như những tự kháng thể chống lại chính những tế bào của bản thân, do vậy gây ra những biểu hiện trên lâm sàng của hội chứng cận u như: viêm da cơ, viêm đa cơ, hội chứng Lambert-Eaton...



Hội chứng Lambert-Eaton: là một hội chứng do rối loạn tự miễn dịch trung gian. Bệnh do xuất hiện tự kháng thể kháng kênh canxi, do vậy làm giảm các receptor hậu hạch với acetylcholin, gây ra các biểu hiện trên lâm sàng đặc trưng bởi yếu cơ, giảm phản xạ gân xương, giảm tính tự động.

5. Hội chứng xương khớp: sưng đau khớp có thể thấy ở 95% số trường hợp ung thư phổi, u trung biểu mô màng phổi, u thần kinh và ung thư xương.

Biểu hiện lâm sàng thường thấy là hội chứng Pierre Marie với các biểu hiện: móng tay khum, ngón chi dùi trống, sưng đau xương khớp, chụp X-quang các xương dài có thể thấy hình ảnh dày màng xương điển hình.

6. Bệnh to cục lạc chỗ: bệnh này do u sản sinh lạc chỗ hormon giải phóng, hormon tăng trưởng (Growth hormone - releasing hormone - GHRH) GHRH được biến đổi thành 40 và 44 - aminoacid peptit chất này gắn vào thụ thể ở tuyến yên và làm tăng sinh hormon tăng trưởng. Triệu chứng bệnh to cục chi lạc chỗ xuất hiện chậm trong một vài năm: tăng số giày, mặt biến dạng, đau khớp, yếu cơ, hạ huyết áp, rối loạn kinh nguyệt, tiểu đường. Những ung thư gây bệnh to cục chi gồm có: u cacxinoit phế quản, u ở tiểu đảo tụy, ung thư phổi, ung thư vú, ung thư đại tràng. Khi nghi ngờ bệnh to cục chi cần định lượng hàm lượng GHRH trong huyết thanh và yếu tố tăng trưởng giống Insulin (Insuline-like). Nếu bệnh nhân không có bằng chứng bị ung thư nhưng có mức cao GHRH thì cần chụp CT hệ thần kinh, ngực, bụng, để phát hiện các ung thư tiềm tàng. Nếu bị ung thư, mức GHRH thấp, nhưng mức GH cao, mức IGF-1 cao thì cần chụp cộng hưởng từ (MRI) tuyến yên và cấu tạo dưới đồi (Hypothalamus). Điều trị nhằm cắt bỏ u hoặc dùng tia phóng xạ. Các thuốc ngăn cản tuyến yên tiết hormon tăng trưởng gồm có: bromocriptine (20-60mg/ngày) và octreotide (100-200 mg mỗi 8 giờ).

7. Bệnh vú to ở đàn ông (gynecomastia): 3% ung thư phổi có biểu hiện vú to ở đàn ông do khối u tiết lạc chỗ HCG hay estrogen. HCG kích thích tế bào leydig ở tinh hoàn làm cho chúng tăng tiết estrogen. Ở đàn ông có bệnh vú to nếu không thấy ung thư ở một bộ phận nào đó thì cần khám kỹ tinh hoàn và định lượng HCG trong huyết thanh. Sau khi cắt bỏ u, vú đang to sẽ trở lại bình thường trong 3/4 các trường hợp.

8. Hạ đường huyết do ung thư: triệu chứng lâm sàng là triệu chứng thiếu glucose ở thần kinh bao gồm tình trạng lú lẫn, rối loạn tác phong. Các triệu chứng không rầm rộ như hạ đường huyết thông thường do đường máu hạ từ từ. Các rối loạn thần kinh thực vật: hồi hộp, trống ngực, ra mồ hôi lạnh có thể không có. Một số trường hợp chỉ có hạ glucose máu đơn thuần chỉ chẩn đoán được nhờ xét nghiệm.

III. CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG KHÁC CỦA HỘI CHỨNG CẬN U

- Sốt nhẹ hoặc sốt cao. Một số trường hợp bệnh nhân có thể có sốt cao với rét run khá điển hình, những trường hợp này dễ lầm tưởng là sốt do nhiễm khuẩn. Sốt thường liên quan tới u lympho, bạch cầu cấp, sarcomas, ung thư phổi, ung thư thận và ung thư tiêu hoá (bao gồm các ung thư gan). Mặc dù căn nguyên không được biết rõ, nhưng sốt được cho là do việc giải phóng của các chất gây sốt nội sinh (lymphokin hoặc chất gây sốt nội sinh của tổ chức). Sốt cũng có thể liên quan với hiện tượng hoại tử - viêm của khối u và/hoặc thay đổi chức năng gan và do đó gây rối loạn tạo steroid.

- Loạn vị giác đường như liên quan tới thay đổi nồng độ đồng, kẽm hoặc thay đổi vị giác của cơ thể.

- Gầy sút được xem là do các phân tử tác động kép được tạo ra bởi khối u, như X-lymphotoxin (yếu tố hoại tử u X). Các peptide, và nucleotide, chúng có thể gây rối loạn chuyển hoá như làm tăng

nồng độ các acid béo, giảm alanine và CO₂, thay đổi chuyển hoá glucose.

- Tăng hồng cầu do tăng Erythropoietin (EPO) từ hậu quả của việc giảm oxy, ảnh hưởng tới tổng hợp các chất EPO hoặc giống EPO hoặc làm giảm chuyển hoá của bản thân EPO. Tăng hồng cầu thường thấy trong ung thư gan, thận, tuyến thượng thận, phổi, tuyến ức và hệ thần kinh trung ương cũng như các khối u phụ khoa và u cơ. Thường biến mất sau khi các khối u nguyên phát được cắt bỏ.

- Thiếu máu thường là triệu chứng của một số khối u có chảy máu mạn tính, thay đổi hấp thu một số vitamin B6 và B12 ở ruột và tăng phá huỷ hồng cầu hoặc thiếu tạo hồng cầu. Hai loại thiếu máu gặp trong hội chứng cận u bao gồm: Thiếu máu mạn tính do yếu tố kháng erythropoietin, giảm đời sống trung bình hồng cầu và thiếu sắt. Thiếu máu tan máu do đông máu nội mạch rải rác và thiếu máu tan máu tự miễn do sự xuất hiện các kháng thể kháng hồng cầu được tạo ra từ các u lympho hoặc các kháng thể trực tiếp chống lại các kháng nguyên cơ thể được tạo ra từ các u quái, u tuyến buồng trứng.

- Ngứa do tăng bạch cầu ái toan đặc trưng cho u lympho Hodgkin (HL), có giá trị trong chẩn đoán xác định và tiên lượng.

- Úc chế miễn dịch có thể thấy ở hầu hết các bệnh nhân ung thư và thường được thấy với các biểu hiện của nhiễm virus Herpes zoster.

- Các ban đỏ có thể thấy ở các bệnh nhân bạch cầu cấp, tăng bạch cầu đơn nhân, carcinoid hoặc ung thư tụy tiết các chất vận mạch, chủ yếu là prostaglandin (X, E1, E2, F2, I2).

- Nhiễm melanin da do các tiền chất melanin vào máu và không được loại trừ hoàn toàn ra nước tiểu, do vậy tích lũy ở da.

Tóm lại hội chứng cận ung thư (hay hội chứng cận u) gồm những biểu hiện toàn thân không do di căn, xuất hiện ở các bệnh ác tính. Tần suất mắc hội chứng này khoảng 10% đến

15% bệnh lý ác tính và chúng có thể là những biểu hiện đầu tiên hoặc những biểu hiện nổi trội của bệnh lý ác tính. Những hiểu biết về cơ chế bệnh sinh của hội chứng cận u và các biểu hiện lâm sàng cho phép chẩn đoán sớm ung thư và giúp ích cho việc theo dõi đáp ứng với điều trị kháng ung thư, sự tiến triển hoặc thoái lui của bệnh ❖

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Thế Trạch, Nguyễn Thy Khuê (1999). *Nội tiết và ung thư, Nội tiết học đại cương*. Nhà xuất bản thành phố Hồ Chí Minh: 699 - 728.
2. Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, O'Suilleabhain PE, Windebank A.J, Lambert E.H (2004). *Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes*. *Nejm*. vol 332: 1467-1474.
3. Seneviratne U, Silva R.D (1999). *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*. *Posgrad Med J*: 516-520.
4. Darnell R. B, Posner J. B (2003). *Paraneoplastic syndromes involving the nervous system*. *N Engl J Med*;349:1543-54.
5. Santacrose L, Gagliardi G. "Paraneoplastic Syndromes". *eMedicine World medical library*.
6. Mansi L, Rambaldi PF, Panza N, Esposito D, Esposito V, Pastore V (1997). *Diagnosis and radioguided surgery with In-pentetreotide in a patient with paraneoplastic Cushing's syndrome due to a bronchial carcinoid*. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 688-90.
7. Blumenthal D, Schochet S Jr, Gutmann L, Ellis B, Jaynes M, Dalmau J (1998). *Small cell carcinoma of the lung presenting with paraneoplastic peripheral nerve microvasculitis and optic neuropathy*. *Muscle Nerve* 1998;21:1358-9.
8. Carpentier AF, Dellatre JY (2001). *The Lambert-Eaton myasthenic syndrome*. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001;20:155-8.