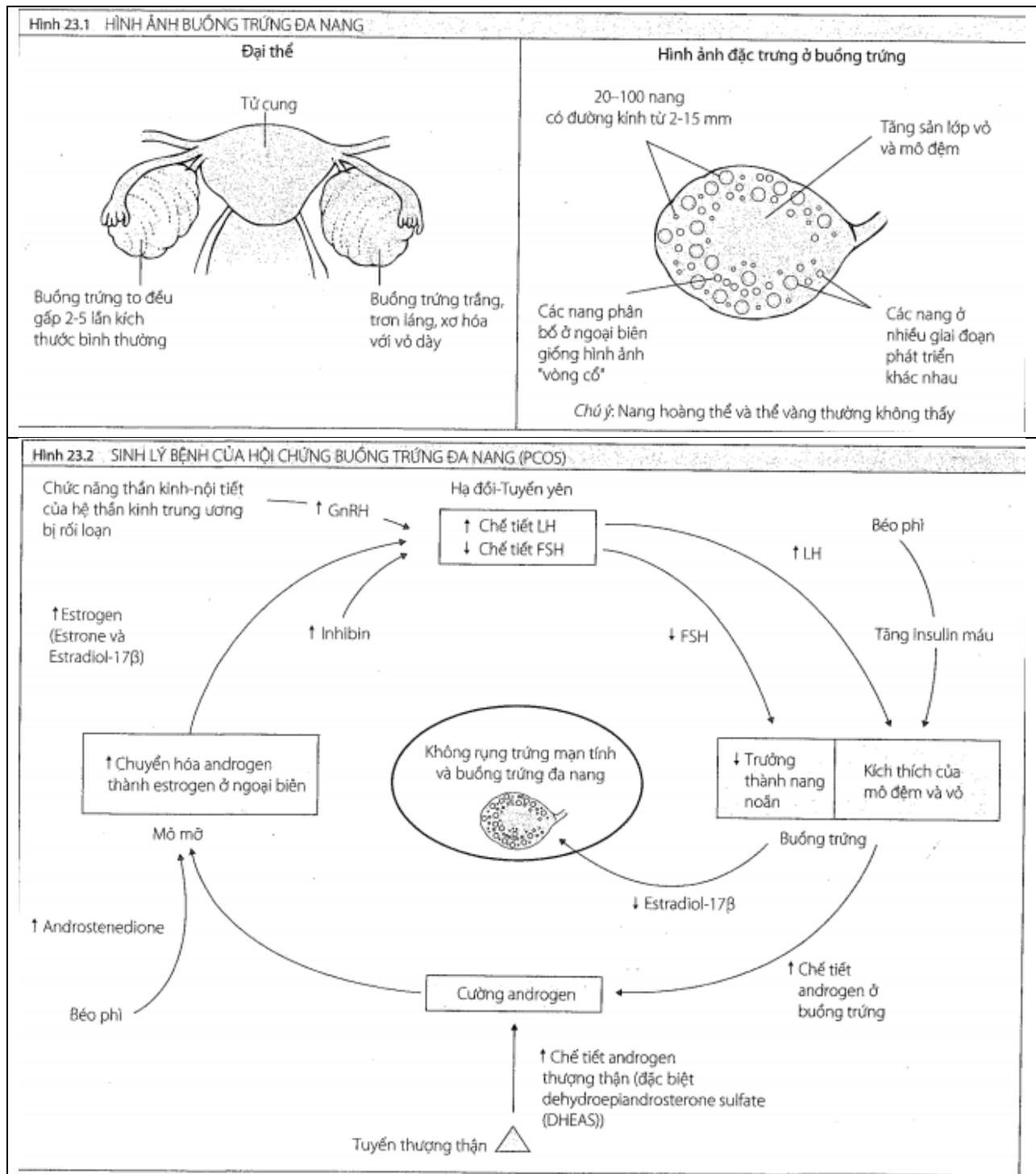


HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG (PCOS)

Nguồn : bài giảng Y13 – ghi chép Y12,Y11 – Sổ tay sản phụ khoa năm 2014



I. TỔNG QUAN

1) Định nghĩa

Là 1 RL do nhiều nguyên nhân , đặc trưng bởi cường androgen và tình trạng không phóng noãn mạn tính và không giải thích được , sau khi đã loại trừ các nguyên nhân thứ phát (u tuyến tiết androgen). Trước đây PCOS còn được gọi là hội chứng Stein - Leventhal

2) Dịch tễ

- Tỷ lệ 5% PN trong độ tuổi sinh sản, xảy ra ở tất cả chủng tộc và dân tộc .
- Là 1 RL nội tiết phổ biến ở độ tuổi sinh sản
- Là nguyên nhân hàng đầu gây vô sinh.

3) Nguyên nhân

Chưa rõ là do gen hay do yếu tố môi trường.

II. SINH LÝ BỆNH : hình 23.2

- PCOS là hậu quả cuối cùng của một “ vòng xoắn bệnh lý”
- PCOS gồm nhiều rối loạn nội tiết khác nhau.
- PCOS có thể do nhiều yếu tố khởi phát khác nhau.

Bệnh sinh : chưa rõ là nằm ở buồng trứng hay ở vùng hạ đồi → có vẻ như các RL là do việc gửi tín hiệu “ không phù hợp “ đến vùng hạ đồi và tuyến yên.

Đặc trưng :

- LH tăng mạn tính (dấu hiệu của PCOS) : kết quả của sự tăng estrogen ngoại vi (feedback dương) và tăng tiết GnRH
- FSH giảm mạn tính: do tăng estrogen ngoại vi (feedback âm) và tăng tiết inhibin.

Hậu quả :

- LH tăng : kích thích TB vỏ buồng trứng tăng sx androgen → androgen ↑↑
 - + Cô Lan nói thêm là ở buồng trứng theo thuyết 2 TB , 2 hocmon : do không có FSH nên không chuyển androgen thành estrogen được.
 - + Ở mô ngoại biên : androgen chuyển hóa thành estrogen
- Không có sự tăng FSH từ đầu chu kì nên dù các noãn nang có tăng trưởng nhưng không có nang nào vượt trội và rụng trứng được (hiếm khi tìm thấy được hoàng thể). Nồng độ androgen cao ngăn chặn sự phát triển noãn nang bình thường , gây nên sự thoái triển sớm.

Lưu ý :

- Buồng trứng là nơi tiết androgen chủ yếu, tuyến thượng thận chỉ tiết một lượng ít
- Tăng mô mỡ ở BN béo phì góp phần vào việc tăng quá trình chuyển hóa androgen thành estrogen ở ngoại vi.

- Tăng testosterone tự do (gây rậm lông): vì nồng độ globulin liên kết hormone giới tính (SHBG) giảm trong PCOS.

❖ Cập nhật Y13 – cô Lan nói :

- Nghiên cứu gần đây cho thấy trong HC buồng trứng đa nang có **sự bất thường AMH** gây kích thích xung GnRH, nhưng lại tăng chuyên biệt LH, không ảnh hưởng FSH (do đó nồng độ FSH, Estradiol bình thường).

- LH tăng → tăng androgen (do tb vỏ tăng tổng hợp dưới tác dụng LH)

- Tuy nhiên ở đầu chu kỳ FSH lại không đủ sức chiêu mộ nang noãn cũng như phát triển được nang noãn => không có nang noãn nào phát triển vượt trội.

III. LÂM SÀNG

- **RL kinh nguyệt** (80%): xuất hiện ngay sau khi bắt đầu có kinh nguyệt, thường gặp vô kinh thứ phát ± kinh thưa

Hội chứng buồng trứng đa nang là một hội chứng do rất nhiều nguyên nhân khác nhau, có chung đặc điểm là **các nang noãn không phát triển được**, không đi đến hình thành các nang vượt trội, và do đó không có phóng noãn.

Các **chu kỳ không phóng noãn** là nguyên nhân của xuất huyết tử cung chức năng ở hội chứng buồng trứng đa nang.

- **Rậm lông** (70%) : sự phát triển lông quá mức giống nam giới (lông ở môi trên, cằm, ngực, lưng)

- **Béo phì** (50%) : góp phần đáng kể vào RL chuyển hóa trong PCOS(tuy nhiên cô Lan nói ở nước ngoài PCOS đa số béo phì, còn ở Việt Nam PCOS gầy ốm nhiều hơn)

- **Vô sinh** (75%) : do không phóng noãn kéo dài .

- **Acanthosis nigricans** (gai đen) : là dấu hiệu ngoài da của tình trạng kháng insulin và tăng insulin. Biểu hiện bằng mảng xám nâu, mượt như nhung, đôi khi giống mụn cóc ở cổ, háng, nách.

- **Hội chứng HAIR – AN** (hyperandrogenism – insulin resistance – acanthosis nigricans : cường androgen – đề kháng insulin – gai đen) : biểu hiện tình trạng không phóng noãn kéo dài do cường androgen.

IV. CHẨN ĐOÁN

1) Bệnh sử

- Tính chất kinh nguyệt, thai kì trước (nếu có)

- Tiền căn sử dụng thuốc, hút thuốc lá, chế độ ăn uống

- Tiền căn gia đình có người bị ĐTĐ và bệnh tim mạch

2) Khám

Triệu chứng toàn thân:

- Hói, mụn trứng cá.
- Dấu hiệu kháng insulin : béo phì trung tâm, dấu gai đen

Khám phụ khoa :

- Phì đại âm vật
- Phân bố lông trên cơ thể
- Có thể phát hiện buồng trứng to (hình 23.1)

3) Xét nghiệm

Chẩn đoán cường androgen:

- Định lượng Testosterone hoặc DHEAS (Dehydroepiandrosterone sulfate)
- Mặc dù khối u buồng trứng hoặc khối u tuyến thượng thận vẫn có thể tăng tiết androgen nhưng không có giá trị tuyệt đối nào để kết luận cường androgen này là do u hay không do u .

4) Hình ảnh học

Siêu âm vùng chậu :

- Loại trừ khối u đặc ở buồng trứng.
- Hình ảnh buồng trứng đa nang điển hình : “ các nang noãn nhỏ xếp thành chuỗi, phân bố ở ngoại vi buồng trứng “.



5) Tiêu chuẩn chẩn đoán

Theo tiêu chuẩn Rotterdam 2003: chẩn đoán PCOS nếu thỏa **2 trong 3** tiêu chuẩn sau :

- RL phóng noãn :phóng noãn thừa hoặc không phóng noãn(hiếm muộn, đôi khi vẫn có thể có con)
- Cường androgen (LS : mụn trứng cá, gai đen, rậm lông, béo phì kiểu quả táo, hói đầu kiểu nam giới HOẶC CLS)

- Siêu âm: hình ảnh buồng trứng đa nang (điển hình là buồng trứng nhiều nang nhỏ dạng chuỗi ở ngoại vi)

V. BIẾN CHỨNG

- Tăng sinh/ung thư NMTC
- Kháng insulin/ ĐTĐ type 2
- THA, Rối loạn lipid máu, bệnh lý tim mạch
- Đột quỵ
- Tăng cân

VI. ĐIỀU TRỊ

Điều trị PCOS theo nhu cầu của BN, gồm 4 mục tiêu chính :

- (1) Giảm nồng độ insulin
- (2) Điều trị hiếm muộn
- (3) Điều trị cường androgen : rậm lông, mụn trứng cá
- (4) Điều trị RL kinh nguyệt : phòng ngừa tăng sinh/ ung thư NMTC

Can thiệp **giảm cân** hoặc kháng insulin có thể *có lợi cho tất cả mục tiêu điều trị* và làm giảm những chu kỳ không phóng noãn.

1) Điều trị nội khoa

a) Thuốc ngừa thai dạng uống:

Phương pháp điều trị PCOS lâu dài.

Cơ chế:

- Giảm tiết chế LH, FSH
- Ức chế buồng trứng tiết androgen
- Kích thích gan sản xuất SHBG
- Giảm nồng độ DHEA
- Ngăn ngừa tăng sinh NMTC

Cyproterone acetate (Dianette /Diane), Spironolactone, hoặc Eflornithin (tại chỗ) có thể hữu ích cho những BN bị rậm lông nhiều.

b) Progestin

Cơ chế : Ức chế tuyến yên tiết LH và FSH, giảm androgen tự do

Tác dụng phụ : AUB

c) Metformin

- Giảm nồng độ androgen tự do
- Nâng cao tỉ lệ phóng noãn
- Cải thiện dung nạp đường

d) Clomiphene citrate : SERM

- Là thuốc đầu tay được chỉ định cho PN mong muốn có con.

2) Điều trị ngoại khoa

- a) **Đốt điểm buồng trứng** (laser, đốt điện) : không có nhiều lợi thế so với điều trị nội khoa trong vô sinh , không có lợi thế đầu lâu trong điều trị các rối loạn chuyển hóa
- b) **Loại bỏ lông** (laser, dòng điện, kem rụng lông) : phổ biến trong điều trị rậm lông.

PHẦN GIẢNG THÊM TRÊN GIẢNG ĐƯỜNG CỦA GV

❖ Cơ chế xuất huyết từ cung bất thường ở PCOS (cô Lan)

- Estrogen từ các nang noãn nhỏ sẽ tích tụ lại dần dần → thời gian để NMTC dày lên bị kéo dài → kèm theo không có tình trạng progesteron đối kháng nên NMTC sụp đổ từ từ , từng phần.
- Kiểu “ lâu lâu “ mới xuất huyết, lúc xuất huyết thì kéo dài, rỉ rả.

❖ PCOS (cô Lan)

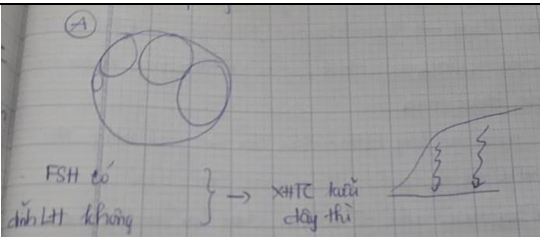
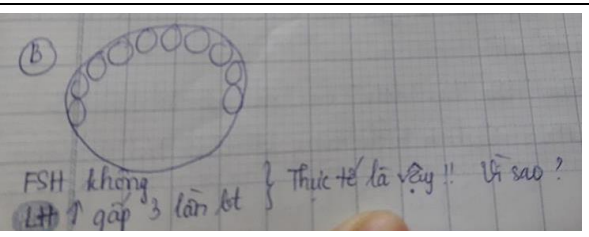
- Gần đây người ta giải thích bằng cơ chế tăng kích thích xung LH dưới tác dụng của AMH. Còn cơ chế đề kháng insulin : vẫn dùng nhưng không giải thích được hết tất cả các rối loạn.
- Tiêu chuẩn chẩn đoán PCOS : tiêu chuẩn Rotterdam 2003 (hiện nay là tiêu chuẩn thống nhất giữa châu Âu và Mỹ) . Hiện nay, sau khi chẩn đoán PCOS xong , bước tiếp theo là đánh giá mức độ cường androgen. Lưu ý: PCOS không có điều trị triệt để =.

→ PCOS : là 1 chẩn đoán loại trừ.

- Vấn đề chính của PCOS là các **Rối loạn nội tiết** , còn “ buồng trứng đa nang “ chỉ là hậu quả biểu hiện ra trên LS.

❖ So sánh rối loạn phóng noãn trong PCOS và RL phóng noãn ở tuổi dậy thì (thầy Luân) ?

	RL phóng noãn tuổi dậy thì	RL phóng noãn PCOS
Giống nhau	Biểu hiện trên LS - XHTCBT - Không phóng noãn , không rụng trứng hoặc rụng trứng bất thường. Buồng trứng trên Siêu âm: có nang nhỏ, nang lớn khác nhau.	
Khác	Vấn đề là do : Không có đỉnh LH	Vấn đề là do : LH tăng rất cao (có thể gấp 3

nhau		lần bt)
	Phát triển buồng trứng không gặp trục trặc.	Phát triển buồng trứng gặp trục trặc (Bất thường trong quá trình chiều mộ, phát triển và chọn noãn nang)
		

Khác nhau về cơ chế và điều trị → phân biệt RLPN ở tuổi dậy thì và PCOS/tuổi dậy thì : rất quan trọng và bắt buộc.

Thiết lập chẩn đoán PCOS/ tuổi dậy thì rất khó : vì bị trùng lặp với RL phóng noãn tuổi dậy thì do biểu hiện Ls giống nhau.

Tuổi dậy thì có thể có những triệu chứng giống cường androgen (béo phì, gai đen, mụn trứng cá ,...) , hình ảnh siêu âm có thể thấy “ đa nang “ (vì buồng trứng đang trong gđ phát triển nên có nhiều nang cơ năng) ⇒ người ta sẽ không thiết lập chẩn đoán PCOS ở tuổi dậy thì → **chờ qua tuổi dậy thì , đánh giá và theo dõi cho đến độ tuổi sinh sản** , rồi mới thiết lập chẩn đoán PCOS.

❖ Vai trò của AMH trong PCOS (thầy Luân)

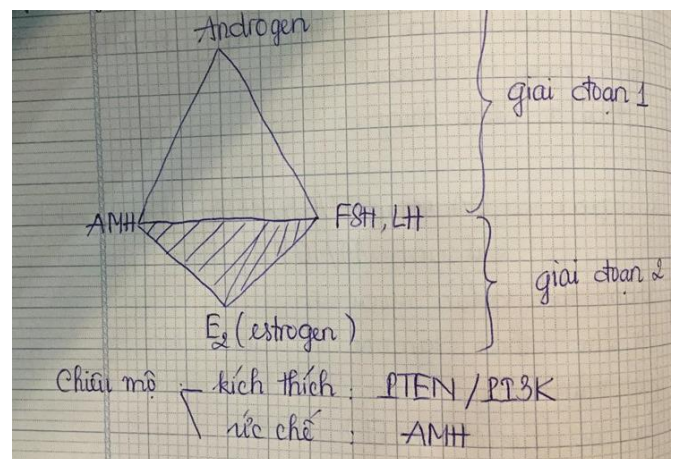
Chu kì buồng trứng có 2 giai đoạn rõ rệt :

Giai đoạn 1: không phụ thuộc gonadotropin

→ vai trò của androgen, AMH, PTEN/PIK3
+ Giai đoạn này chịu khống chế của AMH
+ AMH can thiệp vào tiến trình chiều mộ thông qua kiểm soát cân bằng PTEN/PI3K, nhờ vậy hạn chế được số nang noãn được chiều mộ. AMH có vai trò như “người gác cổng”, chỉ cho phép một số lượng hạn chế nhất định các phức bộ noãn nguyên thủy đi vào chu kỳ buồng trứng.
+ Trên những nang noãn đã được chiều mộ, AMH có nhiệm vụ bảo vệ cho chúng thoát khỏi hiện tượng thoái triển.
+ Trong các giai đoạn sớm sau chiều mộ, AMH còn có nhiệm vụ kìm hãm tốc độ phát triển nang noãn, không cho chúng bước quá sớm vào giai đoạn lệ thuộc gonadotropin.
⇒ Khống chế buồng trứng cho đến khi đủ trưởng thành để tiếp nhận gonadotropin.

Giai đoạn 2 : phụ thuộc gonadotropin

+ Buồng trứng đủ trưởng thành để tiếp nhận gonadotropin
+ Giai đoạn này AMH không còn vai trò khống chế nữa
+ Kiểm soát gđ này là FSH, LH, Estrogen.



Bệnh sinh PCOS :

- Rối loạn androgen là chủ yếu → rối loạn giai đoạn 1, khiến cho buồng trứng chỉ dừng ở giai đoạn 1 thôi , không bước sang được giai đoạn 2 .

- Sau khi phức bộ nguyên thủy được chiêu mộ, do có sự khống chế ràng buộc hormone → nang noãn (sau chiêu mộ) không đáp ứng được với gonadotropin → nang noãn không thể phát triển được.

→ định lượng AMH giúp hỗ trợ chẩn đoán PCOS (nhưng 1 tiêu chuẩn không làm nên chẩn đoán)

Thực hành ứng dụng trong lâm sàng: tạo môi trường nuôi cấy trứng cho người bị PCOS. Lấy trứng hoặc nang nhỏ ra ngoài buồng trứng + sử dụng PTEN/PI3K → kích thích nang noãn trưởng thành.

❖ Sơ lược về AMH

- Trước đây AMH được xem là hormone cận tiết (chỉ hoạt động ở buồng trứng), mới đây phát hiện AMH là hormone nội tiết (do nó đi đến được các cơ quan xa)

- Gần đây, người ta tìm thấy các thụ thể của AMH trên hạ đồi. AMH tác dụng lên thụ thể GnRH → làm xung GnRH không hoàn chỉnh (liên quan cơ chế bệnh sinh của PCOS: tăng kích thích xung LH dưới tác dụng của AMH)

⇒ Phát hiện này gợi ý rằng AMH không chỉ đơn thuần là yếu tố cận tiết, mà là một nội tiết có thể can thiệp trên hoạt động của trục hạ đồi-yên.

❖ Điều trị SERM trong PCOS

- SERM: selective estrogen receptor modulate: chất điều hòa chọn lọc thụ thể estrogen. SERM là chất điều hòa: tùy theo vị trí tác dụng, tùy theo cơ quan bị tác dụng mà có thể là cơ chế đồng vận hoặc đối vận.

- SERM: từng là thuốc đầu tay trong quá khứ, giờ thì có khi sử dụng có khi không. Do NMTC trong PCOS phơi nhiễm với estrogen lâu dài → nguy cơ tăng sinh NMTC, K NMTC.

- PCOS gây nhiều triệu chứng ⇒ điều trị theo vấn đề than phiền của BN.

- + Nếu vấn đề chủ là AUB: điều trị chỉ cần sử dụng progestin. (cơ chế tác động ngay trên NMTC → phân tiết NMTC → bong tróc NMTC → hành kinh bình thường)
- + Nếu vấn đề chủ là hiếm muộn: điều trị bằng SERM gây phóng noãn.

- Lưu ý: Clomiphene (SERM): là chất có khả năng sinh ung, khuyến cáo không dùng quá 12 chu kỳ trong 1 cuộc đời. Do đó chúng ta có gây phóng noãn đi nữa thì phải biết điểm dừng, chứ không phải cứ cầm cúi mà dùng Clomiphene mãi.