

Bệnh tuyến-cơ tử cung (adenomyosis): bệnh sinh và một số vấn đề liên quan

Âu Nhật Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được hai đặc trưng mô bệnh học của adenomyosis
2. Giải thích được hai giả thuyết chính về bệnh sinh của adenomyosis
3. Giải thích được các triệu chứng của adenomyosis

BỆNH HỌC CỦA ADENOMYOSIS

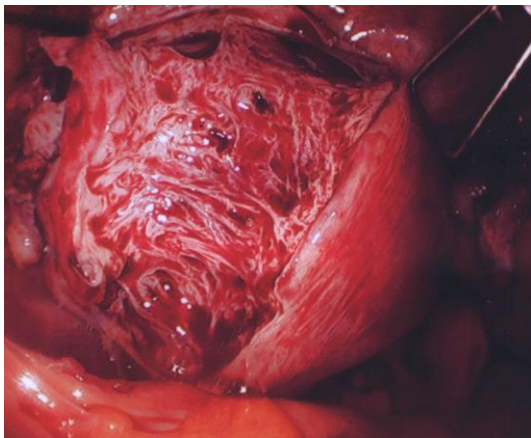
Bệnh tuyến-cơ tử cung (adenomyosis) là chẩn đoán phân biệt quan trọng nhất của u xơ-cơ tử cung trong thực hành hàng ngày.

Dù rằng biểu hiện trên lâm sàng cùng là một khối u làm cho tử cung to lên, đôi khi rất giống nhau, nhưng chúng lại có bệnh sinh khác hẳn nhau, vì thế, có các nguyên tắc quản lý khác hẳn nhau.

Hai đặc trưng mô bệnh học của adenomyosis là:

1. Hiện diện của mô tuyến nội mạc tử cung cùng mô đệm tùy hành của nó tại lớp cơ của tử cung.
2. Tầng sản và tầng dưỡng của lớp cơ tử cung lân cận.

Tính chất bệnh học quan trọng đầu tiên giúp nhận diện adenomyosis là tìm thấy được ở tại lớp cơ của tử cung sự hiện diện của các cấu trúc tuyến nội mạc tử cung cùng với mô đệm tùy hành của tuyến nội mạc tử cung.



Hình 1: Adenomyosis trên phẫu thuật

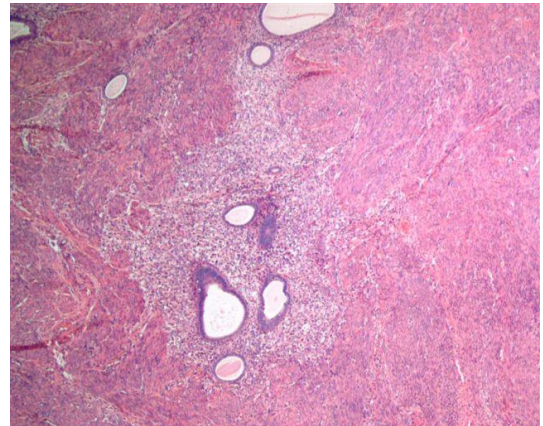
Adenomyosis là cấu trúc tuyến nội mạc tử cung hiện diện tại lớp cơ của tử cung. Ranh giới với cơ tử cung không được phân định rõ ràng, không có vỏ bao. Biểu hiện viêm rất rõ ràng quanh tổ chức tuyến nội mạc lạc vị.

Nguồn: fibroidsecondopinion.com

Hiện diện lạc vị của mô tuyến nội mạc tử cung tại lớp cơ của tử cung là lý do mà trong một thời gian rất dài người ta đã gọi nó dưới tên gọi là “lạc nội mạc tử cung trong cơ”.

Kỳ thực, tên gọi “lạc nội mạc tử cung trong cơ” quá đơn giản, gây nhiều nhầm lẫn, cũng như không phản ánh được các đặc điểm sinh bệnh học phức tạp của adenomyosis.

Mô tuyến nội mạc tử cung trong lớp cơ tử cung có đặc điểm hình thái giống với tuyến nội mạc tử cung chính vị.



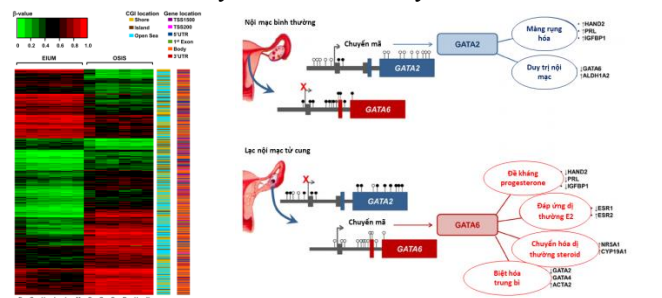
Hình 2: Vi thể của adenomyosis

Là tổ chức tuyến nội mạc tử cung với mô đệm tùy hành nằm trong tổ chức cơ tử cung. Bên cạnh là các sợi cơ tử cung tầng dưỡng và tầng sản.
Nguồn: pathologyoutlines.com

Nội mạc tử cung chính vị và lạc vị rất khác nhau trong kiểm soát biểu hiện gene.

Khi khảo sát về biểu hiện gene, nội mạc tử cung lạc vị có biểu hiện gene khác với nội mạc tử cung chính vị.

Biểu hiện gene khác nhau là hệ quả của tình trạng lệch lạc trong điều hòa gene, gây bởi các bất thường trong tiến trình kiểm soát chuyển mã và sau chuyển mã.



Hình 3: Methyl hóa các đảo CpG tại mô tuyến nội mạc chính vị và lạc vị
Hình trái cho thấy profile của Methyl hóa các đảo CpG tại nội mạc tử cung, ở tại nội mạc lạc vị (cột phải) so với nội mạc chính vị (cột trái). Ở nội mạc bình thường GATA2 được khử methyl nên có biểu hiện gene, và GATA6 không được khử methyl (phải, trên)
Trong adenomyosis GATA2 không được khử methyl, và GATA6 được khử methyl nên có biểu hiện gene (phải, dưới)

Nguồn: researchgate.net

Tăng sản về số lượng sợi cơ và tăng dưỡng về kích thước tế bào cơ tử cung làm thay đổi kích thước và hình dạng của tử cung.



Hình 4: Mặt cắt của adenomyosis

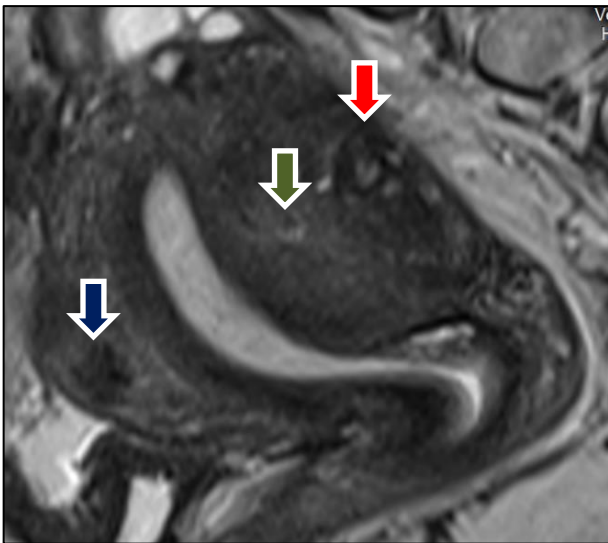
Trên đại thể, mặt cắt của adenomyosis không đều, do có các cấu trúc tuyến, mô đệm và các sợi cơ xen lẫn vào nhau, và không có ranh giới với mô cơ tử cung lân cận.

Nguồn: internetdict.com

Tình trạng cường estrogen, hệ quả của các thay đổi sinh bệnh học gây bởi sự tồn tại lạc vị của mô tuyến, cấu trúc của lớp cơ tử cung mang tổn thương adenomyosis cũng thay đổi mạnh.

Các sợi cơ tử cung bị tăng sản và tăng dưỡng làm thay đổi kích thước và hình dạng của tử cung.

Tổn thương tăng dưỡng và tăng sản cơ của adenomyosis có thể là lan tỏa khắp cơ tử cung, làm cho tử cung có dạng hình cầu, với bề dày của các thành trước và sau không cân đối, thường là thành sau dày hơn thành trước. Mật độ của tử cung rất cứng. Một cách hình tượng, có thể nói tử cung như “một quả cầu bằng gỗ”.



Hình 5: Hình ảnh qua cộng hưởng từ của adenomyosis

Adenomyosis được biểu hiện bằng các cấu trúc tuyến có tín hiệu mạnh trên T2W (mũi tên đỏ), mô đệm có tín hiệu yếu hơn. Các sợi cơ tăng dưỡng và tăng sản làm cho tử cung to không đều ở các mặt (mũi tên xanh dương). Có thể thấy hình ảnh các u xơ-cơ tử cung kèm theo (mũi tên xanh lá). Không có ranh giới với mô cơ tử cung lân cận.

Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, ĐHYD TP.HCM

Tổn thương tăng dưỡng và tăng sản cơ của adenomyosis có thể là khu trú tại một vùng trên tử cung và tạo cho mình một hình ảnh tương tự một nhân xơ tử cung.

Trong nhiều trường hợp, adenomyosis có thể kèm theo u xơ-cơ tử cung. U xơ-cơ tử cung xuất hiện kèm theo

adenomyosis làm cho chẩn đoán phân biệt giữa chúng càng trở nên khó khăn hơn.

Tùy theo thành phần cấu tạo chủ yếu là tuyến hay là cơ, adenomyosis sẽ có đặc tính hình ảnh học khác biệt.



Hình 6: Kết hợp adenomyosis và u xơ-cơ tử cung

Ghi nhận JZ dày, không đều. Kèm theo là hình ảnh của các u xơ-cơ tử cung to làm biến dạng lòng tử cung

Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, ĐHYD TP.HCM

BỆNH SINH CỦA ADENOMYOSIS

Bệnh sinh của adenomyosis liên quan đến sự xâm nhập của mô tuyến vào cấu trúc bên dưới.

Cho đến ngày nay, người ta vẫn chưa đồng thuận khi được yêu cầu phải giải thích về nguồn gốc của mô tuyến nội mạc lạc vị. Có hai nguồn gốc chính:

1. Thuyết vi sang chấn.
2. Thuyết tử cung nguyên thủy.

MÔ HÌNH VI SANG CHẤN VÀ TÁI TẠO (TIAR)

Mô hình bệnh học vi sang chấn và tái tạo (TIAR) là thuyết được chấp nhận nhiều nhất hiện nay để giải thích bệnh sinh của adenomyosis¹.

Vi sang chấn → xâm nhập → viêm → cường estrogen → đề kháng progesterone → co thắt nghịch thường → tăng nặng vi sang chấn.

Nội dung chủ yếu của mô hình này bắt đầu từ vi sang chấn và kết thúc bằng sự tăng nặng của vi sang chấn.

Adenomyosis được hình thành do các chấn thương vi thể tại màng đáy của nội mạc tử cung. Các chấn thương vi thể này có thể có nguồn gốc đa dạng, tự nhiên (hình thành do

¹ Dù được chấp nhận rộng rãi, nhưng mô hình này vẫn còn phải đối mặt với nhiều vấn đề chưa được giải thích thỏa đáng.

các hoạt động cơ thất nghịch thường của tử cung) hay thụ đắc (tổn thương màng đáy của nội mạc do sanh đẻ hay thủ thuật).

Tổn thương màng đáy của nội mạc nội mạc tạo điều kiện cho sự xâm nhập vào mô đệm bên dưới của các tế bào gốc.

Tế bào xâm nhập lạc vị là các tế bào gốc trung mô.

Tùy theo đáp ứng miễn nhiễm của cơ thể, sự xâm nhập này có thể bị loại trừ.

Ở những cá thể không mắc adenomyosis, cơ chế miễn nhiễm đóng vai trò quan trọng trong việc “dọn sạch” các tế bào xâm nhập.

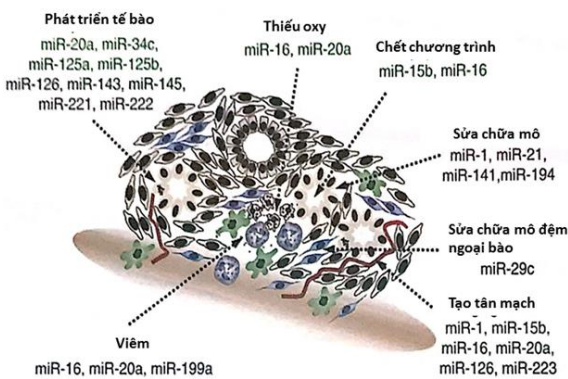
Bất thường kiểm soát qua mi-RNA là thành tố quan trọng dẫn đến sự trường tồn của các nội mạc tử cung lạc vị.

Câu hỏi quan trọng nhất là vì sao ở những cá thể mắc adenomyosis, cơ chế miễn nhiễm đã thất bại trong việc loại trừ các tế bào xâm nhập.

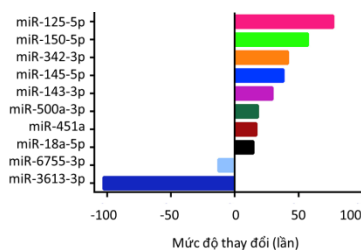
Giả thuyết về bất thường trong kiểm soát chu trình tế bào, viêm... thông qua các micro-RNA là giả thuyết được chấp nhận nhiều nhất hiện nay.

Khảo sát profiling của mi-RNA ở các bệnh nhân có adenomyosis, người ta tìm thấy hàng loạt các biến đổi quan trọng. Các bất thường của mi-RNA profiling liên quan chủ yếu đến các mi-RNA kiểm soát chu trình chết tế bào, tạo mạch và viêm. Dưới bất thường của kiểm soát mi-RNA. Tế bào trở thành tế bào “bất tử”.

Vì lý do này mà mi-RNA profiling được xem như một khảo sát hứa hẹn cho tầm soát và nhận diện các endometriosis dưới lâm sàng.



Hình 7: mi-RNA profiling trong adenomyosis. Trong adenomyosis, mi-RNA profiling rất khác biệt với profile mi-RNA ở người bình thường. Sự thay đổi này ảnh hưởng đến chết chương trình, tân tạo mạch và phát triển tế bào...
 Nguồn: Fert Ster



Cơ thể sẽ phản ứng lại sự xâm nhập này của tế bào gốc bằng một tiến trình viêm.

Trong trường hợp sự xâm nhập không bị loại trừ, tiến trình viêm sẽ tiếp diễn.

Viêm tại mô bị xâm nhập bởi các cấu trúc tuyến nội mạc lạc vị khởi động một vòng xoắn bệnh lý trong đó mối liên quan giữa viêm và tình trạng cường estrogen đóng vai trò quan trọng. COX-2 dường như đóng vai trò chủ lực trong tiến trình này.

Thông qua PGE2 và được tiếp theo bằng STAR (steroidogenic acute regulatory protein) và enzyme P₄₅₀ aromatase, tiến trình sản xuất estrogen bị kích hoạt.

Tình trạng cường estrogen là hiện tượng quan trọng được quan sát thấy trong mô nội mạc tử cung lạc vị.

Cường estrogen làm tăng nặng tiến trình xâm nhập của mô tuyến nội mạc tử cung lạc vị.

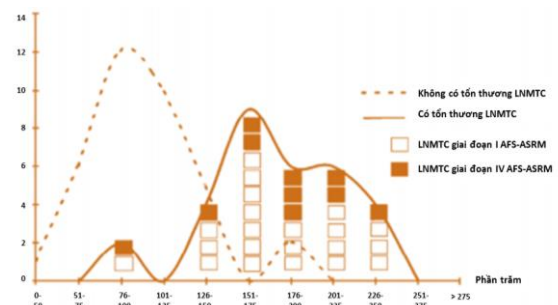
Estrogen được tìm thấy với nồng độ rất cao tại mô tuyến nội mạc tử cung chính vì cũng như mô tuyến nội mạc tử cung lạc vị ở các bệnh nhân có adenomyosis.

Tương tự, các thụ thể với estrogen, đặc biệt là ER- α , aromatase P₄₅₀ và 17- β hydroxy dehydrogenase cũng tăng cao trong mô tuyến nội mạc lạc vị.

Hoạt động bất thường của men aromatase P₄₅₀ và của men 17- β hydroxy dehydrogenase tại mô tuyến nội mạc tử cung lạc vị gây ra sự tăng estrogen cục bộ, mà không lệ thuộc vào estrogen buồng trứng.

Cường estrogen kích hoạt tổng hợp các ER, trong đó có ER- α , làm tăng thêm các hoạt động nghịch thường của tử cung, cuối cùng làm tăng thêm các vi sang chấn.

Như vậy, viêm dẫn đến kết cục là tình trạng hoạt động cơ thất nghịch thường của cơ tử cung, làm cho tiến trình vi sang chấn tiến triển xa hơn và làm nặng thêm tình trạng xâm nhập bất thường vào cấu trúc bên dưới của tổ chức tuyến nội mạc. Vòng xoắn bệnh lý của adenomyosis được xác lập (vòng Leydencke).



Hình 8: Nhu động nghịch thường trong adenomyosis. Trong adenomyosis, nhu động tử cung trở nên nghịch thường, với các nhu động trái chiều, có xu hướng lên trên, và tăng nhu động.
 Nguồn: researchgate.net

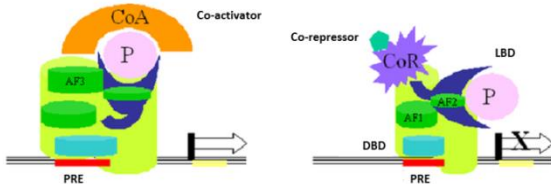
Tăng tổng hợp ER- β gây ra viêm thần kinh-sinh mạch.

Cường estrogen cũng kích hoạt tổng hợp ER- β , chi phối hoạt động tân tạo mạch và thần kinh. Đại thực bào sẽ phóng thích các hoạt chất tạo mạch và sinh thần kinh, tạo ra một tình trạng đặc biệt là viêm thần kinh-sinh mạch.

Đề kháng progesterone là hệ quả của điều hoà lên bất thường của PR-A, có nguồn gốc do cường estrogen, làm thay đổi tương quan PR-A:PR-B tại nội mạc tử cung.

Dưới ảnh hưởng của tình trạng cường estrogen tại chỗ, biểu hiện gene của gene *PGR* bị ảnh hưởng. Gene *PGR* lúc này sẽ biểu hiện chủ yếu bằng PR-A thay vì PR-B.

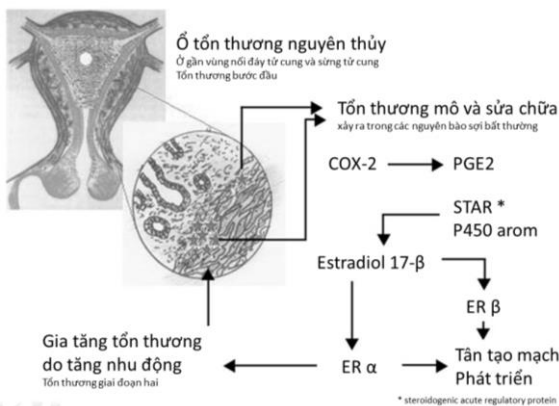
Biểu hiện ưu thế PR-A làm thay đổi tỉ lệ PR-A:PR-B tại nội mạc. Nội mạc tử cung trở nên đề kháng với progesterone, dù rằng nồng độ progesterone trong máu ngoại vi là không thay đổi.



Hình 9: Biểu hiện gene của *PGR* với ưu thế cho PR-A gây ra hiện tượng đề kháng progesterone
 Phân bố không gian của PR-A làm phức bộ hormone-thụ thể chỉ gắn được với với corepressor, từ đó gây đề kháng progesterone.
 Nguồn: Hormone

Đề kháng progesterone gây ra các kết cục xấu cho sinh sản và các khó khăn cho điều trị trên nền tảng progestin.

Tình trạng đề kháng progesterone trong adenomyosis là nguồn gốc của xuất huyết tử cung bất thường (AUB-A), gây ra các khó khăn cho các liệu pháp nội tiết trên cơ sở steroid, và đồng thời cũng ảnh hưởng nghiêm trọng trên chức năng sinh sản của người phụ nữ như sảy thai, tiền sản giật...



Hình 10: Sơ đồ của mô hình TIAR
 Lưu ý mối tương quan giữa xâm nhập nguyên thủy do vi sang chấn với viêm và COX-2, aromatase P450, estrogen và nhu động nghịch thường.
 Nguồn: openi.nlm.nih.gov



Hình 11: Thay đổi biểu hiện gene của thụ thể steroid (mô hình TIAR)
 Các bất thường trong biểu hiện gene của ER và PR gây ra các hệ quả là vòng Leyendecke, viêm thần kinh sinh mạch và đề kháng progesterone.
 Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, ĐHYD TP.HCM

THUYẾT TỬ CUNG HAI NGUỒN GỐC

Giả thuyết thứ nhì giải thích bệnh sinh của adenomyosis là thuyết về vùng kết nối.

Theo thuyết tử cung hai nguồn gốc, tử cung được hình thành từ sự hợp nhất của tử cung cổ (có nguồn gốc Muller) và tử cung mới (có nguồn gốc trung mô).

Nguồn gốc Muller tạo ra một tử cung cổ hay tử cung nguyên thủy. Tử cung nguyên thủy chịu trách nhiệm hình thành nội mạc tử cung chức năng lệ thuộc steroid.

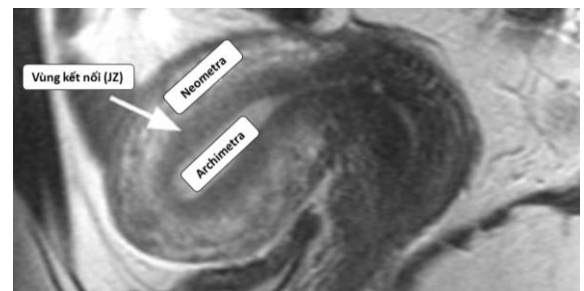
Sau khi hoàn thành tiến trình hợp nhất hai ống Muller, sẽ có sự tăng cường hoạt động của trung mô để hình thành nên cấu trúc cơ tử cung.

Tử cung cổ và tử cung mới sẽ nối với nhau tại một vùng trung chuyển, gọi là vùng kết nối (JZ).

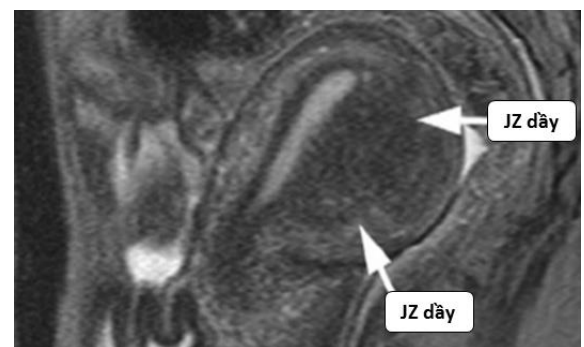
Trên mô học JZ có thể được nhận ra bằng một vùng có hoạt động phân bào khác với hoạt động phân bào của các cơ tử cung bình thường.

Sự khác biệt về hoạt động của các tế bào tại JZ tạo ra hình ảnh khác biệt trên MRI. Trên T2W của MRI các tế bào của JZ cho một mức tín hiệu thấp hơn so với cường độ tín hiệu của các tế bào cơ tử cung bình thường.

Trong adenomyosis, có bất thường trong kết nối giữa tử cung cổ và tử cung mới. Kết nối bất thường của tử cung cổ và tử cung mới tạo ra các vùng chồng lấn, trong đó tử cung cổ hiện diện bên trong lòng của tử cung mới. Hình ảnh này thể hiện qua bất thường JZ, thấy được trên MRI.



Hình 12: Tử cung bình thường trên MRI
 Nội mạc tử cung bình thường có tín hiệu cao. Cơ tử cung bình thường có tín hiệu trung gian. JZ có tín hiệu thấp.
 Nguồn: appliedradiology.com



Hình 13: Adenomyosis (mũi tên)
 Tử cung hình cầu bất đối xứng, với JZ tăng rất dày, khu trú ở thành sau tử cung, xâm nhập ra gần đến thành mạc tử cung. Tiêu chuẩn JZ là một trong các tiêu chuẩn quan trọng để nhận diện adenomyosis trên MRI.
 Nguồn: researchgate.net

Giả thuyết tử cung hai nguồn gốc giải thích được sự kết hợp thường xuyên giữa u xơ-cơ tử cung với adenomyosis cũng như giải thích được các trường hợp adenomyosis thâm lạng không kèm theo triệu chứng lâm sàng.

Thuyết tử cung hai nguồn gốc cũng giải thích được sự kết hợp giữa adenomyosis và bệnh lý lạc tuyến nội mạc tử cung sâu trong vùng chậu.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA ADENOMYOSIS

Biểu hiện lâm sàng của adenomyosis là các biểu hiện của viêm, của cường estrogen tại chỗ và của đề kháng với progesterone.

Trái với tính “trầm lặng” về mặt triệu chứng của u-xơ cơ tử cung, adenomyosis rất “ồn ào” về mặt triệu chứng học.

Chỉ có một số nhỏ trường hợp adenomyosis là không có triệu chứng lâm sàng, chỉ phát hiện khi khám định kỳ thấy một tử cung to, với những đặc trưng hình ảnh học của adenomyosis.

Trong đa phần các trường hợp, adenomyosis thường biểu hiện các triệu chứng của viêm, của cường estrogen tại chỗ và của đề kháng với progesterone.

Thông kinh là than phiền thường thấy nhất của adenomyosis.

Lúc đầu là đau do viêm, sau đó là viêm thần kinh sinh mạch và cuối cùng là đau do nhạy cảm trung ương.

Đau bụng kinh trong adenomyosis khá điển hình. Đau thường bắt đầu ngay từ trước khi hành kinh, và kéo dài trong suốt thời gian hành kinh và không chấm dứt hoàn toàn sau khi sạch kinh.

Đau bụng kéo dài, mức độ nặng, kèm theo tử cung to, cứng chắc, di động kém, chạm đau gợi ý tình trạng thông kinh do adenomyosis, chứ không phải một trường hợp đau bụng kinh thông thường.

Thông kinh trong adenomyosis khởi đầu bằng viêm, thông qua trung gian của IL-1 β , của COX-2 và của PGE2.

Sau đó, thông kinh có xu hướng tăng nặng dần. Hiện tượng tăng nặng của thông kinh là do sự hiện diện của viêm thần kinh-sinh mạch. Viêm thần kinh-sinh mạch là hệ quả của cường estrogen, chuyển dạng các macrophage, tân tạo mạch và sinh thần kinh hướng về tổn thương.

Cuối cùng, sau một thời gian dài bị kích thích bởi đau, đau trong adenomyosis trở thành đau với nhạy cảm trung ương. Lúc này, một kích thích nhỏ cũng đủ để gây ra một tình trạng đau dữ dội.

Rong huyết là than phiền thường gặp (AUB-A).

Rong huyết liên quan đến cường estrogen tại chỗ, cũng như là hệ quả của đề kháng progesterone.

Ở bệnh nhân với adenomyosis, cường năng estrogen được quan sát thấy tại cả nội mạc tử cung chính vị và lạc vị.

Tại mô tuyến nội mạc chính vị và lạc vị, sự tăng hoạt động của men aromatase P₄₅₀ và bất thường trong hoạt động của men 17- β hydroxy dehydrogenase gây ra tăng bất thường của estrogen tại chỗ.

Nội mạc tử cung dày, kèm theo chảy máu tử cung bất thường khá thường gặp.



Hình 14: Adenomyosis qua soi buồng tử cung.
Nội mạc tử cung dày cục bộ với các vùng tuyến xâm nhập.
Nguồn: abdel-gadir.com

Xuất huyết tử cung bất thường do cường estrogen trong adenomyosis gây ra những khó khăn trong điều trị, do kèm theo đó là hiện tượng đề kháng với progesterone.

Do tình trạng đề kháng với progesterone nên điều trị AUB-A bằng các liệu pháp trên nền progestin thường hoạt động kém hiệu quả.

Adenomyosis có liên quan đến hiếm muộn và tỉ lệ thành công thấp của điều trị hiếm muộn.

Hiện tại, đã có đủ chứng cứ xác nhận mối liên quan giữa adenomyosis và hiếm muộn. Adenomyosis gây hiếm muộn, đồng thời cũng ảnh hưởng đến kết cục của các điều trị hiếm muộn.

Tỉ lệ thành công của thụ tinh trong ống nghiệm ở bệnh nhân có adenomyosis thấp hơn của thụ tinh trong ống nghiệm ở bệnh nhân hiếm muộn không có liên quan với adenomyosis.

Tình trạng cường estrogen tại chỗ, đề kháng progesterone có ảnh hưởng trực tiếp đến hiện tượng làm tổ của trứng đã thụ tinh. Thất bại làm tổ là một yếu tố quan trọng làm giảm khả năng thành công của thụ tinh trong ống nghiệm ở bệnh nhân có adenomyosis.

Adenomyosis có ảnh hưởng trên khả năng mang thai cũng như kết cục của thai kỳ.

Adenomyosis cũng ảnh hưởng đến kết cục thai kỳ.

Thai ngoài tử cung xảy ra với tần suất cao hơn bình thường trên bệnh nhân có adenomyosis, ngay cả trên bệnh nhân đã bị cắt bỏ hai vòi Fallope. Người ta giả định rằng các nhu động nghịch thường của adenomyosis có xu hướng gây ra các dòng vận chuyển ngược dòng về phía vòi Fallope.

Nhau tiền đạo và nhau cài răng lược cũng thường gặp hơn trong các thai kỳ ở bệnh nhân có adenomyosis.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Comprehensive gynecology 7th edition. Tác giả Lobo RA. Nhà xuất bản Elsevier 2017.