

NHẬN XÉT ĐIỀU TRỊ U TUYẾN YÊN CÓ TĂNG TIẾT PROLACTIN Ở PHỤ NỮ RỐI LOẠN KINH NGUYỆT

PHẠM THỊ THU HUYỀN, DƯƠNG ĐẠI HÀ
LÊ THỊ THANH VÂN, ĐINH QUỐC HÙNG

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá điều trị u tuyến yên có tăng tiết prolactin ở phụ nữ rối loạn kinh nguyệt.

Phương pháp nghiên cứu: Tiến cứu mô tả 45 phụ nữ rối loạn kinh nguyệt điều trị tại phòng khám BV Việt Đức.

Kết quả nghiên cứu: Chẩn đoán u tuyến yên có tăng tiết prolactin phải dựa vào các triệu chứng lâm sàng vô kinh (64,4%), tiết sữa (35,6%) và định lượng prolactin trên 600mUI/l, phải chụp cộng hưởng từ. Khi u nhỏ dưới 10mm điều trị nội khoa là chủ yếu 88,9%. Thuốc được sử dụng nhiều nhất là Dostinex 77,7%. Sau 3 tháng điều trị triệu chứng tiết sữa được cải thiện 93,7%, kinh nguyệt đều 86,2%, nồng độ prolactin cao dưới 4000mUI/l trở về bình thường (100%) nếu trên 4000mUI/l 66,7% trở về bình thường. Tỷ lệ có thai là 7/34 chiếm 20,6%.

Kết luận: Bệnh nhân u tuyến yên tăng tiết prolactin nhỏ dưới 10mm, nội khoa phương pháp điều trị chủ yếu. Chỉ phẫu thuật khi u to và điều trị nội không kết quả, có biến chứng chèn ép hay chảy máu.

Từ khóa: Prolactin, u tuyến yên, vô kinh, tiết sữa, Dostinex.

SUMMARY

Research objectives: Evaluation of treatment of pituitary tumour with increased secretion of prolactine on the menstrual disorder women.

Research method: Prospective descriptive study on 45 women have pituitary tumours with increased

secretion of prolactine have been treated at the Viet Duc hospital polyclinic.

Results: The diagnosis of pituitary tumours with increased secretion of prolactine is based on clinical signs of amenorrhea (64.4%), a. 67.7%, lactorrhoea (35.6%), high dosage of prolactine (over 600 mUI/l) and MRI of pituitary gland.

With small tumour (under 10mm), the majority of choice is medical treatment (88.9%). The medical the most using is Dostinex (77.7%). After 3 months of treatment, almost of signs are improved: lactorrhoea (93.7%) regular menstruation (86.2%), with high concentration of prolactine, 100% become normal, if the initial dosage < 4000mUI/l and 66.7% become normal, if the initial dosage > 4000mUI/l. 7/34 cases (20.6%) have pregnant after treatment.

Conclusions: Almost of women had small pituitary tumour (d<10mm) with inscreased secretion of prolactine have been treated by medical method. Surgical treatment had been used only if medical method is not successful or had heamorrhage in the tumour, or having symtons of tamponade.

Keywords: Prolactine, pituitary tumours, amenorrhoea, lactorrhoea, Dostinex.

ĐẶT VẤN ĐỀ

U tuyến yên chiếm 15-20% u nội sọ, đứng hàng thứ 3 sau u thần kinh đệm và u màng não. Trong u tuyến yên hay gặp nhất là u tăng tiết prolactin (prolactinomas), chiếm 45%. U tuyến yên tăng tiết

prolactin thường hay gặp ở nữ, nhất là trong độ tuổi 20-30. Chẩn đoán u tuyến yên tăng tiết prolactin chủ yếu dựa vào lâm sàng (rối loạn kinh nguyệt kinh thưa, vô kinh, vô sinh, tiết sữa) và nồng độ prolactin trong máu tăng cao, chụp cộng hưởng từ có hình ảnh khối u tuyến yên.

Nội khoa là lựa chọn đầu tiên để điều trị u tuyến yên vì nó mang lại hiệu quả cao. Các thuốc đồng vận Dopamine được lựa chọn giúp cải thiện triệu chứng vô kinh tiết sữa, điều trị vô sinh cho bệnh nhân. Phẫu thuật cắt bỏ u được chỉ định khi điều trị nội không kết quả, kháng thuốc, u lớn gây biến chứng do chèn ép.

Nghiên cứu điều trị u tuyến yên ở nam giới tại BV Việt Đức khá nhiều nhưng chưa có nghiên cứu nào ở nữ giới, đặc biệt còn gặp nhiều khó khăn trong điều trị vô sinh. Vì vậy chúng tôi nghiên cứu đề tài với mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị bệnh u tuyến yên có tăng tiết prolactin tại Bệnh viện Việt Đức và phòng khám Bệnh viện Phụ sản Trung ương trong 1 năm (8/2012-8/2013).*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Những bệnh nhân nữ được khám, chẩn đoán và điều trị u tuyến yên có tăng tiết prolactin tại PK Phẫu thuật thần kinh Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức có đầy đủ tiêu chuẩn chẩn đoán và được theo dõi điều trị ít nhất 1-3 tháng, đánh giá lại triệu chứng lâm sàng, và xét nghiệm, tình trạng có thai.

Nghiên cứu tiến cứu mô tả, lấy mẫu ngẫu nhiên từ tháng 8/2012 đến 8/2013, chúng tôi lấy được 50 bn, có 3 bệnh nhân điều trị ngắt quãng và 2 bệnh nhân bỏ điều trị. Vì vậy mẫu nghiên cứu được 45 bệnh nhân.

Thu thập số liệu theo mẫu nghiên cứu, xử lý số liệu bằng phương pháp thống kê y học tính tỷ lệ, xử lý theo chương trình EPI-INFO 6.044 và SPSS 16.0. Sử dụng test χ^2 so sánh các tỷ lệ, sự khác nhau có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Chẩn đoán xác định u tuyến yên có tăng tiết prolactin

Triệu chứng	n	%
Lâm sàng:		
Vô sinh	34	75,6
Vô kinh thứ phát	29	64,4
Kinh thưa	29	64,4
Tiết sữa	16	35,6
Đau đầu	12	26,7
Nhìn mờ	4	8,9
Cận lâm sàng		
Nồng độ prolactin:		
- <2000mUI/l	13	28,9
2000-4000mUI/l	17	37,8
>4000mUI/l	15	33,3
Chụp cộng hưởng từ		
Microadenoma	41	91,1
Macroadenoma	1	2,2
U tuyến yên chảy máu	3	6,7

Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất là rối loạn kinh nguyệt chiếm 64,4%, sau đấy đến tiết sữa 35,6%. Nồng độ prolactin cao > 2000mUI/l chiếm 71,1%,

91,1% u nhỏ dưới 10mm. Lý do khiến người bệnh đến khám và điều trị là vô sinh (75,6%).

Bảng 2: Các phương pháp điều trị

Phương pháp điều trị	n	Tỷ lệ %
Nội khoa	45/ 45 (100%)	100
Parlodel	4	8,9
Dostinex	35	77,8
Parlodel chuyển sang Dostinex	6	13,3
Phẫu thuật	5/45 (11,1%)	100
U tuyến yên chảy máu	3	60
U tuyến yên kích thước lớn	1	20
U tuyến yên điều trị nội không kết quả	1	20

Trong 45 bệnh nhân được chẩn đoán u tuyến yên có tăng tiết prolactin được điều trị nội khoa 100%. 11,1% điều trị ngoại khoa, sau phẫu thuật khối u vẫn được tiếp tục điều trị nội khoa.

Bảng 3: Cải thiện triệu chứng sau điều trị lâm sàng

Triệu chứng	Trước điều trị	Sau điều trị 1 tháng	Sau điều trị 3 tháng
Vô kinh thứ phát	29	20 (68,9%)	25 (86,2%)
Tiết sữa	16	10 (62,5%)	15 (93,7%)
Đau đầu	12	8 (66,7%)	9 (75%)
Nhìn mờ	4	2 (50%)	4 (100%)

Tỷ lệ có kinh trở lại chiếm 86,2%. Triệu chứng tiết sữa giảm 93,7%. 4 BN nhìn mờ đều trong nhóm phải phẫu thuật, sau 3 tháng đều không còn triệu chứng.

Bảng 4: Cải thiện prolactin

Nồng độ Prolactin	Trước điều trị	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng
<4000mUI/L			
Giảm	30	16 (53,3%)	0
Trở về bình thường		15 (46,7%)	30 (100%)
>4000mUI/L			
- Giảm	15	13 (86,7%)	5(33,3%)
- Trở về bình thường		2 (13,3%)	10(66,7%)
Giá trị trung bình	5088 ± 9333,99 mUI/L	1450 ± 3234,54mUI/l	271 ± 365,1mUI/l

Sau 1 tháng điều trị nhóm <4000mUI/l trở về bình thường chiếm 46,7%. Nhóm >4000mUI/l chỉ có 13,3%. Sau 3 tháng tỷ lệ bình thường chiếm tỷ lệ cao hơn 66,7%. Giá trị trung bình sau điều trị 1 tháng và 3 tháng giảm rõ rệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 5: Tỷ lệ có thai bệnh nhân vô sinh

	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Có thai	7	20,6%
Không có thai	23	79,4
TS	30/34	

Số BN điều trị vô sinh 34 trong đó 25 người vô sinh nguyên phát, còn 9 người vô sinh thứ phát. Sau điều trị 7/34 (20,6%) có thai. Có 2 trường hợp có thai nhưng bị sảy thai tuần thứ 6, tại thời điểm bắt đầu mang thai prolactin vẫn cao trên 2000mUI/l.

BÀN LUẬN

1. Chẩn đoán u tuyến yên có tăng tiết prolactin ở phụ nữ rối loạn kinh nguyệt và vô sinh: Trong 45 bệnh nhân nữ được chẩn đoán u tuyến yên có tăng tiết prolactin 37 bệnh nhân được chuyển từ Bệnh viện Phụ sản Trung ương vì các triệu chứng khiến bệnh nhân đến bệnh viện là vô sinh 75,6%, rối loạn kinh

nguyệt như vô kinh thứ phát (64,4%), kinh thưa (64,4%) và tiết sữa 35,6%. Một xét nghiệm nội tiết cần được chỉ định để phát hiện prolactin cao. Khi prolactin > 600mUI/L được chụp cộng hưởng từ để phát hiện u tuyến yên là một tiêu chuẩn vàng giúp chẩn đoán xác định, hội chẩn khoa sọ não Bệnh viện Việt Đức để chỉ định điều trị nội khoa hay ngoại khoa.

2. Phương pháp điều trị

Điều trị nội khoa u tuyến yên có tăng tiết prolactin là phương pháp phổ biến và được áp dụng rộng rãi hơn 20 năm qua. Đây cũng là phương pháp điều trị đầu tiên cũng như bổ sung sau phẫu thuật, khi không lấy được hết khối u hoặc nồng độ prolactin trong máu vẫn cao. Có nhiều loại thuốc điều trị u tuyến yên có tăng tiết prolactin, thuốc kháng Dopamin như Bromocriptin, Cabergolin. Mục đích điều trị nội khoa là đưa nồng độ prolactin trở về bình thường, chu kỳ kinh nguyệt bình thường, hết tiết sữa và cuối cùng là buồng trứng hoạt động phóng noãn và bệnh nhân có thai. Trong nghiên cứu của chúng tôi điều trị nội khoa là chủ yếu (100%), trong đó 77,8% dùng Cabergoline (Dostinex®). Theo Annamaria trong nghiên cứu đa trung tâm và mù đôi ngẫu nhiên trên 459 phụ nữ u tuyến yên tăng tiết prolactin cho kết quả tốt, 83% trường hợp prolactin trở về bình thường, trong khi chỉ có 59% trường hợp sử dụng Bromocriptine, prolactin trở về bình thường. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 10 trường hợp điều trị bromocriptine (Parlodel®), có 3 bệnh nhân xuất hiện tác dụng phụ như buồn nôn, đau đầu, hạ HA và 3 bệnh nhân sau điều trị 2 tháng, prolactin giảm không đáng kể. Vì vậy phải chuyển sang điều trị Dostinex 6 trường hợp (13,3%).

U tuyến yên kích thước lớn >10mm cũng điều trị nội khoa như u kích thước nhỏ. Những trường hợp không đáp ứng tốt với Dopamine agonist nên tăng liều thuốc hay chuyển sang loại khác trước khi hướng tới phẫu thuật

Điều trị ngoại khoa: Chỉ định phẫu thuật khi khối u không đáp ứng với thuốc, bệnh nhân đau đầu, giảm thị lực, thị trường. Ở bệnh nhân có u lớn dùng thuốc một thời gian 2-6 tuần trước giúp tăng hiệu quả của phẫu thuật. Tuy nhiên tỷ lệ tăng PRL hoặc u tái phát còn cao nên điều trị sau mổ là cần thiết. Mục đích của phẫu thuật là giảm kích thước khối u, giảm lượng prolactin trong máu, giảm triệu chứng lâm sàng. Phẫu thuật có thể gây biến chứng tổn thương động mạch cảnh, đái tháo nhạt, viêm màng não, thủng vách mũi, dò dịch não tủy vào mũi, cuối cùng gây suy một phần hay suy toàn bộ tuyến yên.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 5 trường hợp được mổ nội soi, đây là kỹ thuật mới được áp dụng tại BV Việt Đức từ năm 2010. Trước đây mổ bằng đường mở nắp sọ hay mổ vi phẫu bằng đường mổ qua xoang bướm. Theo Nguyễn Đức Anh phẫu thuật nội soi có nhiều ưu điểm tăng cường độ sáng vào vùng mổ, mở rộng góc nhìn quan sát được các góc cạnh khối u, cấu trúc giải phẫu để mổ tốt hơn, giảm thiểu tổn thương niêm mạc mũi và xoang bướm vì không phải sử dụng

dụng cụ vén mũi. Có 3 bệnh nhân u tuyến yên chảy máu, 1 BN u tuyến yên kích thước lớn trên 10mm, 1 bệnh nhân u tuyến yên kích thước nhỏ nhưng điều trị nội khoa không kết quả và điều trị vô sinh. Sau mổ 1 tháng prolactin trở về bình thường, sau 2 tháng bệnh nhân có thai. Tuy nhiên chúng tôi khuyến cáo bệnh nhân sau khi phẫu thuật, vẫn tiếp tục khám và theo dõi, nếu prolactin tăng cao phải điều trị nội khoa.

Kết quả điều trị: Theo y văn, thời gian điều trị nội khoa nên kéo dài 2-3 năm mới ngừng thuốc, vì lúc đó u tuyến yên đã hoại tử hay không còn hoạt động. Thực tế 45 bệnh nhân của chúng tôi chỉ cần điều trị 2-3 tháng thì nồng độ prolactin đã trở về bình thường, chu kỳ kinh nguyệt được phục hồi và 7/34 bệnh nhân vô sinh có thai. Vì số lượng bệnh nhân đến khám vì vô sinh cao 30/45 vì vậy khi prolactin trở về bình thường bác sĩ phụ khoa chuyển sang điều trị kích thích phóng noãn ngay. Nếu sau một thời gian bệnh nhân lại biểu hiện các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của prolactin cao, khuyến cáo nên điều trị và theo dõi bệnh nhân u tuyến yên có tăng tiết prolactin thời gian từ 2 đến 3 năm. Lưu ý rằng nồng độ prolactin bình thường và chu kỳ kinh nguyệt được phục hồi không được coi là bằng chứng chắc chắn khối u đã đáp ứng với điều trị và không phát triển. Sau điều trị nội khoa đưa prolactin máu về bình thường ta nên theo dõi u nhỏ bằng chụp MRI sau 6 hoặc 12 tháng. Mức độ cải thiện các triệu chứng lâm sàng sau 1 tháng điều trị và đặc biệt sau 3 tháng điều trị rất khả quan sau. Kinh nguyệt trở lại đạt tỷ lệ 86,2%, 93,7% hết tiết sữa. Có 4 bệnh nhân nhìn mờ đều thuộc nhóm phẫu thuật sau 3 tháng hết triệu chứng. Kết quả này phù hợp với kết quả của J. A. Thomson nghiên cứu trên 77 bn u tuyến yên tăng tiết prolactin có 81,8% bn cải thiện triệu chứng lâm sàng, theo Lý Ngọc Liên (2003) là 83,3% và Nguyễn Thanh Xuân (2007) 85,7%.

Nồng độ prolactin được cải thiện đáng kể, giá trị trung bình nồng độ prolactin trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Sau 3 tháng 93,3% nồng độ prolactin trở về bình thường. Tuy nhiên có 3 bệnh nhân sau 3 tháng điều trị prolactin vẫn cao trên 2000mUI/l kèm theo kinh nguyệt không đều, mặc dù đã cho tăng liều thuốc nên chúng tôi đang cân nhắc chỉ định phẫu thuật với bệnh nhân này.

Bảng 6. So sánh mức độ cải thiện prolactin với các tác giả khác

Tác giả	Mức độ cải thiện (%)
Primeau. V (2012)	72,7%
Pietro Mortini (2005)	61,6%
Brigitte Delemer (2009)	82,0%
Lý Ngọc Liên (2003)	65,8%
Nguyễn Đức Anh (2012)	68,7%
Nghiên cứu của chúng tôi	93,3%

Nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các tác giả khác có thể do cách chọn bệnh nhân u tuyến yên đến muộn và có chỉ định phẫu thuật, còn bệnh nhân của chúng tôi là phụ nữ đến khám sớm vì mong muốn chữa vô

sinh, có rối loạn nội tiết sớm, điều trị chủ yếu bằng nội khoa có kết quả cao hơn.

Khi nồng độ prolactin giảm, kinh nguyệt trở về bình thường, vòng kinh có phóng noãn vì vậy bệnh nhân có thai. Tỷ lệ có thai ở những bệnh nhân vô sinh là 20,6%, trong đó 3 bệnh nhân đã sinh con khỏe mạnh, 2 bệnh nhân đang phát triển bình thường, 2 trường hợp bị sảy thai 6 tuần là trường hợp nồng độ prolactin vẫn còn cao >2000mU/l. Vì vậy khi điều trị bác sĩ phải khuyến cáo dùng biện pháp tránh thai để không có thai quá sớm khi chưa thật ổn về nồng độ prolactin, thai phát triển khó khăn dễ có nguy cơ sảy thai và thai lưu.

KẾT LUẬN

Sau khi nghiên cứu kết quả điều trị 45 bệnh nhân u tuyến yên tăng tiết prolactin chúng tôi nhận thấy:

Nội khoa là phương pháp điều trị chủ yếu chiếm 100%, trong đó Dostinex chiếm 77,8%, chỉ có 5 trường hợp được phẫu thuật nội soi.

Sau 3 tháng điều trị 86,2% có kinh nguyệt trở lại, hết tiết sữa 93,7%, đau đầu hết 75%.

Nồng độ prolactin trở về bình thường 93,3% với nồng độ trung bình là 271,18±365,1mU/l.

7 bệnh nhân có thai chiếm tỷ lệ 20,6%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lý Ngọc Liên (2003), "Nghiên cứu áp dụng phương pháp mổ u tuyến yên qua đường xoang bướm tại Bệnh viện Việt Đức từ 2000-2002". Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội.

2. Primeau V, Raftopoulos C & Maiter D (2012), "Outcomes of transphenoidal surgery in prolactinomas: Improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients", Eur J Endocrinol, 166(5): tr 79-86.

3. Bùi Phương Thảo (2011), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của một số u thùy trước tuyến yên thường gặp trước và sau phẫu thuật tại khoa Nội tiết Bệnh viện Bạch Mai", Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội.

4. Nguyễn Đức Anh (2012), "Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả phẫu thuật u tuyến yên tăng tiết prolactin", Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội.

5. Pietro Mortini, Marco Losa, Raffaella Barzaghi, (2005), "Results of transphenoidal in a large series of patients with pituitary adenoma", neurosurgery, 56(6), pp1222-1223.

6. Brigitte Delmer (2008), "Adénomes à prolactine: diagnostic et prise en charge". La presse Medicale, pp.117-124.