

HỘI CHỨNG TĂNG PROLACTIN MÁU

BS. Lê Tiểu My

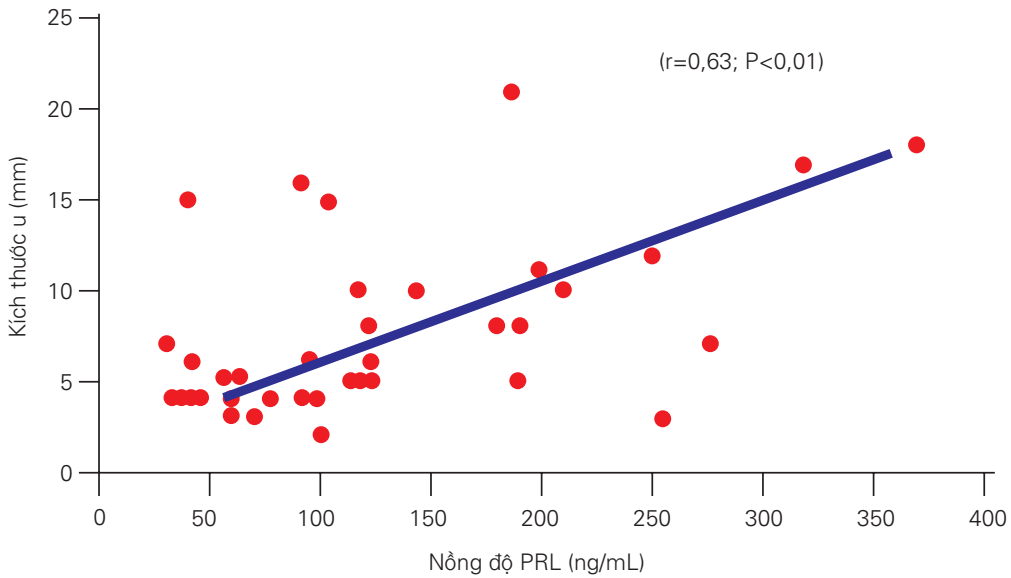
Khoa Phụ Sản, Bệnh viện Mỹ Đức

Tăng prolactin (PRL) máu là rối loạn nội tiết thường gặp nhất của vùng hạ đồi-tuyến yên, tần suất có thể lên đến 9-17% ở phụ nữ có rối loạn chu kỳ kinh nguyệt (Bill, 1994). Ngoài tác động làm giảm các nội tiết sinh dục, về lâu dài, tăng PRL máu còn gây loãng xương, liên quan đến một số rối loạn nội tiết khác hoặc các u chế tiết PRL làm ảnh hưởng thị giác... Thực tế, tăng PRL máu ít được đánh giá và theo dõi điều trị đúng mức, dù có thể xảy ra ở cả nam và nữ.

NGUYÊN NHÂN GÂY TĂNG PROLACTIN MÁU

Nguyên nhân sinh lý

- Có thai: trong thai kỳ, sự thay đổi của nồng độ PRL bắt đầu từ tuần thứ 8. Nồng độ PRL tăng dần và đạt nồng độ đỉnh lúc sinh, khoảng 200-400 ng/mL. Khoảng 6 tuần sau sinh, nồng độ PRL máu về giới hạn bình thường.
- Stress: đáp ứng tăng PRL do stress ở nữ thường mạnh hơn nam do nồng độ estradiol ở tế bào lactotroph nhiều hơn. Tuy nhiên, tăng PRL do stress hiếm khi vượt quá ngưỡng nồng độ 40 ng/mL.
- Kích thích đầu vú: gây tăng PRL tạm thời, nồng độ thấp.
- Nồng độ prolactin còn thay đổi theo tuổi và theo chu kỳ kinh nguyệt. Trẻ sơ sinh có nồng độ PRL máu cao gấp 3-10 lần do sự kích thích của nồng độ estrogen trong máu mẹ, sau đó giảm dần và trở về nồng độ bình thường trong vòng 3 tháng sau sinh.



Biểu đồ 1. Tương quan giữa kích thước u và nồng độ huyết thanh

(Nguồn: Bayrak (2005). Hyperprolactinemia and pituitary imaging. Fertil Steril)

Nguyên nhân bệnh lý

Được chia thành hai nhóm chính, nhóm liên quan đến trục hạ đồi-tuyến yên và nhóm không liên quan đến trục hạ đồi-tuyến yên:

Nhóm nguyên nhân liên quan đến trục hạ đồi-tuyến yên

- U tuyến yên: gần 90% trường hợp tăng PRL máu do bệnh lý liên quan đến trục hạ đồi-tuyến yên là do u tuyến yên (Lee và cs., 2012), bao gồm microadenoma (kích thước u ≤ 10 mm) và macroadenoma (kích thước u > 10 mm). Những trường hợp tăng PRL máu do prolactinoma, nồng độ PRL huyết thanh thường tăng cao $> 250 \mu\text{g/L}$ và kích thước u có tương quan thuận với nồng độ PRL huyết thanh (Bayrak, 2005) (Biểu đồ 1).
- Hội chứng buồng trứng đa nang (Polycystic Ovary Syndrome – PCOS): tỉ lệ tăng PRL máu ở những bệnh nhân PCOS dao động 0,3-16,7% (Azziz và cs., 2009). Trên những bệnh nhân này, nồng độ PRL chỉ tăng nhẹ qua ngưỡng PRL bình thường, nếu tăng cao, thường đi kèm nguyên nhân khác. Về mặt sinh lý, PRL thường tăng song hành cùng LH ở giai đoạn hoàng thể, do đó, cơ chế gia tăng PRL máu được giải thích có thể là do

nguyên nhân tăng LH ở bệnh nhân PCOS.

Nhóm không liên quan đến trục hạ đồi-tuyến yên

- Nhược giáp.
- Chấn thương ngực, giải phẫu liên quan đến thành ngực.
- Suy thận mạn.

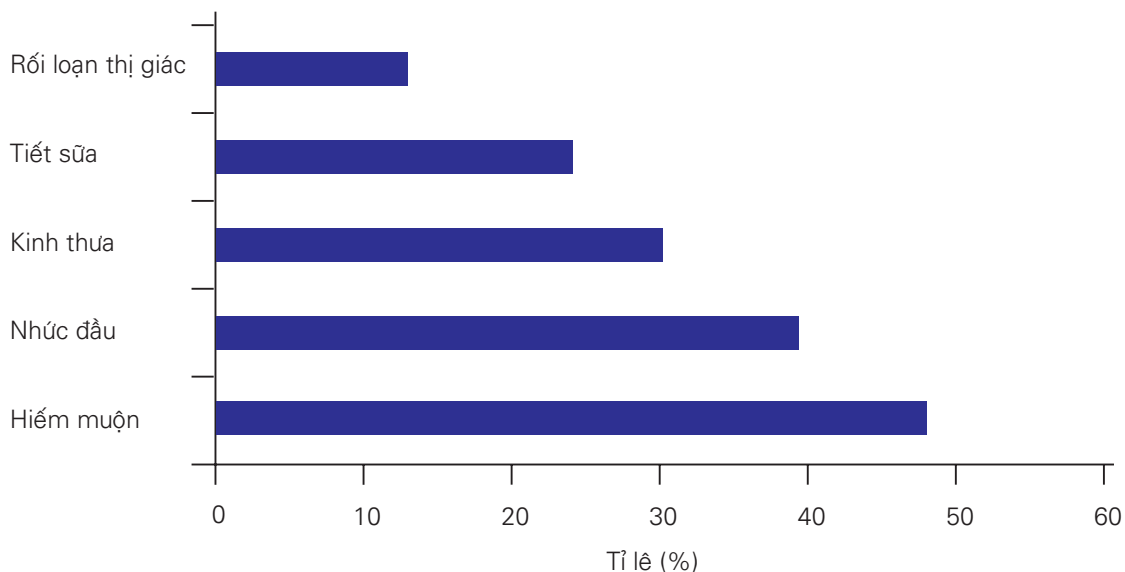
Tăng prolactin do thuốc

Các nhóm thuốc có thể gây tăng PRL máu bao gồm:

- Thuốc chống trầm cảm, đối vận dopamin (phenothiazine, haloperidol, risperidone...).
- Thuốc hạ áp (methyldopa, reserpine, trong nhóm chẹn canxi chỉ có verapamil gây tăng PRL).
- Estrogen (các loại thuốc ngừa thai).
- Kháng histamin (metoclopramide), domperidon...

Macroprolactinoma

Macroprolactin là một dạng PRL có trọng lượng phân tử lớn, hoạt tính sinh học thấp do không gắn kết được với các thụ thể PRL. Trên lâm sàng, có thể nghĩ đến



Biểu đồ 2. Những dấu hiệu thường gặp ở bệnh nhân tăng PRL máu

(Nguồn: Bayrak (2005). Hyperprolactinemia and pituitary imaging. Fertil Steril)

macroprolactin khi xét nghiệm nồng độ PRL huyết thanh tăng mức trung bình - cao (>100 µg/L) nhưng không có triệu chứng (Glezer và cs.).

Tăng prolactin máu tự phát hay tăng prolactin máu vô căn

Tăng PRL máu tự phát hay tăng PRL máu vô căn chiếm gần 10% bệnh nhân tăng PRL máu, trong đó, khoảng 20-30% trường hợp PRL máu tự trở về mức bình thường sau thời gian theo dõi và không can thiệp.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CHẨN ĐOÁN TĂNG PROLACTIN MÁU

Triệu chứng lâm sàng của tăng prolactin máu thay đổi theo lứa tuổi

- Dậy thì: hiện tượng dậy thì muộn, vô kinh nguyên phát, chậm tăng trưởng là những dấu hiệu quan trọng. Những trường hợp này cần định lượng PRL và TSH.
- Phụ nữ trưởng thành: thường gặp nhất là rối loạn chu kỳ kinh nguyệt (bao gồm cả kinh thưa hoặc vô kinh), tiết sữa, loãng xương... Khi nồng độ PRL >100 µg/L,

sẽ gây ra những triệu chứng điển hình của suy giảm nội tiết tố sinh dục như: vô kinh, bốc hỏa, khô âm đạo... Dấu hiệu tiết sữa chỉ xảy ra ở khoảng 20-30% bệnh nhân có tăng PRL và không tương quan với nồng độ PRL trong máu (Bayrak và cs., 2005).

- Phụ nữ mãn kinh: rất ít gặp và khó tầm soát. Phụ nữ tuổi mãn kinh đối diện với các vấn đề thiếu hụt nội tiết do sự suy giảm hoạt động buồng trứng. Sự thiếu hụt nội tiết tố sinh dục tuổi này thường đáp ứng điều trị với liệu pháp nội tiết thay thế (HRT), nên nếu tăng PRL là bệnh đồng mắc cũng ít được tầm soát.
- Nam giới: thường gặp những dấu hiệu do giảm nội tiết tố sinh dục như: rối loạn cương, giảm ham muốn, vú to, chảy sữa, tinh trùng yếu... Dấu hiệu tiết sữa, giảm tỉ trọng xương thường là những triệu chứng thường gặp ở bệnh nhân nam có prolactinoma. Nồng độ PRL huyết thanh ở nhóm microadenoma (trung bình 99 µg/L, dao động 16-385 µg/L) thường thấp hơn nhóm macroadenoma (trung bình 1.415 µg/L, dao động 387-67.900 µg/L) (Pinzone và cs., 2000) (Biểu đồ 2).

Chẩn đoán

- Thăm khám lâm sàng, hỏi bệnh sử, tiền sử bệnh lý, phẫu thuật và những thuốc đang sử dụng là bước

quan trọng hàng đầu trong tiếp cận bệnh nhân nghi ngờ tăng PRL máu, giúp gợi ý một số nguyên nhân gây tăng PRL và không bỏ sót những nguyên nhân phối hợp gây tăng PRL.

- Định lượng PRL: là xét nghiệm giúp chẩn đoán tăng PRL khi có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ. Chẩn đoán tăng PRL máu khi nồng độ PRL huyết thanh >25 µg/L. Để chẩn đoán tăng PRL máu, chỉ cần xét nghiệm một lần mà không cần thực hiện các thử nghiệm động khác (Melmed và cs., 2011). Vì PRL được chế tiết theo xung nên trong trường hợp nghi ngờ nồng độ PRL tăng sinh lý hoặc bất tương xứng giữa triệu chứng lâm sàng và nồng độ PRL, có thể chỉ định xét nghiệm lặp lại vào thời điểm khác với 2 lần xét nghiệm cách nhau 15-20 phút.
- Chụp X-quang hộp sọ, CT, MRI: giúp chẩn đoán các khối u nghi ngờ là prolactinoma hoặc lâm sàng ghi nhận triệu chứng do u chèn ép, kèm tăng PRL máu. Cần loại trừ nguyên nhân tăng PRL sinh lý hoặc do thuốc trước khi chỉ định khảo sát hình ảnh. Ngoài ra, CT và MRI còn dùng để theo dõi điều trị hoặc sự phát triển của các khối u tuyến yên.
- Các xét nghiệm sinh hóa máu: BUN, creatinine, beta-hCG, chức năng tuyến giáp giúp chẩn đoán loại trừ và chẩn đoán một số nguyên nhân gây tăng PRL máu thường gặp.

ĐIỀU TRỊ TĂNG PROLACTIN MÁU

Nội khoa

Đồng vận dopamin (dopamin agonist): là thuốc chỉ định đầu tay cho tăng PRL máu do nhiều nguyên nhân:

- Bromocriptine: liều khởi đầu 1,25-2,5 mg/ngày. Trường hợp không đáp ứng có thể điều chỉnh tăng liều dần mỗi 2,5 mg/ngày, liều duy trì có thể lên đến 15 mg/ngày. Liều sử dụng tối đa ở nữ là 30 mg/ngày, ở nam là 40 mg/ngày. Bromocriptine có thể dùng đường đặt âm đạo với liều chỉ định 2,5-5 mg/ngày.
- Cabergoline: liều khởi đầu là 0,5mg mỗi tuần hoặc

0,25mg x 2 lần/tuần. Điều chỉnh tăng liều dần 0,5 mg/tuần, mỗi tháng. Việc điều chỉnh tăng liều sử dụng cần dựa trên xét nghiệm nồng độ PRL máu. Liều tối đa là 4,5 mg/tuần.

- Pergolide: sử dụng trong điều trị Parkinson với liều >3 mg/ngày. Trong tăng PRL máu, liều điều trị là 0,05-1 mg/ngày.
- Quinagolide: liều khởi đầu 25 µg/ngày trong 3 ngày. Tăng liều dần 25µg mỗi 3 ngày, đến liều duy trì là 75-150 µg/ngày.

Ngoại khoa

Thường được áp dụng sau khi thất bại với điều trị nội khoa. Kỹ thuật phẫu thuật xuyên xương bướm (trans-sphenoidal) hay phẫu thuật nội soi tuyến yên xuyên xương bướm tùy thuộc nhiều vào kinh nghiệm và kỹ năng của phẫu thuật viên. Tỷ lệ thành công của kỹ thuật này lên đến 80% với các microadenoma. Đối với macroadenoma, tỷ lệ thành công thấp hơn, dao động khoảng 30-40%.

Xạ trị

Hiện nay, xạ trị ít được sử dụng do hiệu quả điều trị với đồng vận dopamin và phẫu thuật khá cao, chỉ định trong những trường hợp u tăng kích thước không đáp ứng với thuốc hoặc phẫu thuật trước đó hoặc có dấu hiệu u ác tính.

MỘT SỐ HƯỚNG DẪN TRONG THỰC HÀNH ĐIỀU TRỊ TĂNG PROLACTIN MÁU

1. Đối với những bệnh nhân tăng PRL do thuốc có triệu chứng, phương pháp điều trị bao gồm ngưng loại thuốc đang sử dụng, xét nghiệm lại nồng độ PRL sau 3 ngày và thay thế thuốc đang sử dụng bằng nhóm khác có hiệu quả điều trị tương đương. Trong trường hợp không thể sử dụng thuốc thay thế, cần chỉ định cho bệnh nhân chụp MRI để loại trừ nguyên nhân tăng PRL do tổn thương thực thể

tại tuyến yên và sử dụng đồng vận dopamin đi kèm. Những trường hợp bệnh nhân tăng PRL do thuốc không triệu chứng thì không cần điều trị.

- Đối với các prolactinoma, thuốc sử dụng đầu tay nên là đồng vận dopamin, vì ngoài tác dụng làm giảm nồng độ PRL, đồng vận dopamin còn có tác dụng làm giảm kích thích u.
- Cách theo dõi bệnh nhân sử dụng đồng vận dopamin:
 - Định lượng nồng độ PRL định kỳ mỗi tháng sau khi bắt đầu chỉ định đồng vận dopamin với liều chuẩn cho đến khi nồng độ PRL về bình thường. Sau đó, xét nghiệm kiểm tra nồng độ PRL máu mỗi 3 tháng trong năm đầu và định kỳ mỗi năm nếu nồng độ PRL ổn định ở mức bình thường.
 - Chụp MRI kiểm tra sau một năm đối với các prolactinoma nói chung, sau ba tháng với macroadenoma, nồng độ PRL không giảm hoặc tăng khi sử dụng đồng vận dopamin hoặc xuất hiện triệu chứng mới như: tiết sữa, rối loạn thị giác, đau đầu, buồn nôn...
 - Tất cả những bệnh nhân có macroadenoma nguy cơ xâm lấn vùng giao thoa thị giác, cần được khám chuyên khoa mắt và đánh giá thị lực trước khi điều trị.
- Kháng đồng vận dopamin: là tình trạng nồng độ PRL không giảm sau 1 tháng sử dụng với liều đồng vận dopamin liều tối đa (có thể lên đến 11 mg/tuần). Có khoảng 10% bệnh nhân microadenoma và 18%

bệnh nhân macroadenoma không đáp ứng khi điều trị bằng đồng vận dopamin và tình trạng kháng đồng vận dopamin xảy ra ở nam giới cao hơn nữ giới. Liều sử dụng cho bệnh nhân kháng đồng vận dopamin được điều chỉnh tăng dần và dựa trên xét nghiệm nồng độ PRL huyết thanh. Cần lưu ý những bệnh nhân sử dụng vượt quá liều 3 mg/tuần có nguy cơ hở van ba lá thứ phát. Nếu sử dụng liều cao kéo dài, cần chỉ định siêu âm tim định kỳ đánh giá van tim (Herring và cs., 2000).

- Những bệnh nhân kháng bromocriptine có thể chỉ định cabergoline trước khi quyết định can thiệp phẫu thuật. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng với cabergoline sau thất bại điều trị bằng bromocriptine lên đến 80% (Webster và cs., 1994).
- U tiết PRL ác tính có tỷ lệ rất thấp và rất khó chẩn đoán. Hiện nay, vẫn chưa có dấu chỉ sinh học nào đáng tin cậy giúp chẩn đoán và tiên lượng loại prolactinoma mang nguy cơ ác tính ngay từ đầu. Điều trị prolactinoma ác tính rất khó khăn, tỷ lệ sống còn thấp và đến nay chưa có phương pháp điều trị nào chứng tỏ hiệu quả ưu việt.

THEO DÕI VÀ ĐIỀU TRỊ TĂNG PROLACTIN MÁU TRONG THAI KỲ

Theo Hướng dẫn thực hành chẩn đoán và điều trị tăng PRL máu của Hội Nội tiết Hoa Kỳ (phiên bản cập nhật năm 2012), việc theo dõi và điều trị tăng PRL máu trong thai kỳ bao gồm những yếu tố chính sau:

- Sử dụng đồng vận dopamin điều chỉnh nồng độ PRL máu về ngưỡng giá trị bình thường trước khi có thai. Những trường hợp không đáp ứng điều trị nội khoa, nên cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích trước khi chỉ định can thiệp ngoại khoa. Phẫu thuật có nguy cơ dẫn đến suy tuyến yên và có thể cần sử dụng các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản cũng như sử dụng nội tiết thay thế lâu dài.





- Ngưng sử dụng thuốc ngay khi phát hiện có thai. Chỉ định sử dụng lại đồng vận dopamin trong thai kỳ bao gồm: u tăng kích thước có dấu hiệu ảnh hưởng thị giác, xuất hiện đau đầu hoặc nặng hơn được chứng minh do u chèn ép. Thuốc được đề nghị sử dụng là bromocriptine. Cho đến nay, các nghiên cứu đã công bố đều cho thấy bromocriptine an toàn cho thai, chỉ có một báo cáo trường hợp lâm sàng ghi nhận tình hoàn lạc chỗ và bàn chân khoèo ở trẻ, nhưng chưa được chứng minh là có liên quan đến bromocriptine (Konopka và cs., 1983; Molich, 2006).
- Những thay đổi nội tiết trong cơ thể mẹ có thể kích thích làm gia tăng kích thước các prolactinoma, tỉ lệ xảy ra rất thấp đối với các microadenoma và khoảng 30% macroadenoma (Gilliam và cs., 2010). Chỉ định chụp MRI thường qui vẫn không cần thực hiện cho những thai phụ có prolactinoma, ngoại trừ: thay đổi thị lực, đau đầu nặng hơn không đáp ứng điều trị nội khoa.

KẾT LUẬN

Chẩn đoán tăng PRL máu không quá khó và phức tạp, quan trọng nhất là tầm soát được nguyên nhân để có hướng điều trị theo dõi thích hợp. Điều trị tăng PRL máu thường đáp ứng tốt và hiệu quả cao, tuy nhiên có thể cần có sự phối hợp giữa nhiều chuyên khoa. Việc thống nhất phác đồ theo dõi và điều trị có thể giảm thời gian, gánh nặng chi phí điều trị cho bệnh nhân, đồng

thời tránh được những biến chứng, dù không phổ biến nhưng có thể nguy hiểm và làm giảm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Azziz Ricardo, Carmina Enrico, Dewailly Dedier, Diamanti-Kandarakis Envanthia et al. (2009). The androgen excess and PCOS society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility*; Vol.91, No.2.
2. Bayrak Aykut, Saadat Peyman, Mor Eliran, Chong Lisa, Paulson Richard J and Sokol Rebecca Z (2005). Pituitary imaging is indicated for the evaluation of hyperprolactinemia. *Fertility and Sterility*; Vol.84, No.1.
3. Bill BM, Luciano A, Crosignani PG et al. (1994). Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *Journal of Reproduction Medicine*; 44:1075-1084.
4. Glezer A, Soares CR, Vieira JG, Giannella-Neto D, Ribela MT, Goffin V, Bronstein (2006). Human macroprolactin displays low biological activity via its homologyst receptor in a new sensitive bioassay. *J Clin Endocrine Metab*; 91:1048-1055.
5. Kaltsas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman AB (2005). Clinical review: diagnosis and management of pituitary carcinomas. *Journal of Clinical Endocrinol Metab*; 90:3089-3099.
6. Konopka P, Raymond JP, Merciron RE, Seneze J (1983). Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas. *Am J Obstet Gynecol*; 146:935-938.
7. Lee Dong-Yun, Oh Yoon-Kyung, Yoon Byung-Koo, Choi DooSeok (2012). Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation - related problems. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology*; 206:213.
8. Molich ME (2006). Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab*; 48:9-12.
9. Nguyễn Đình Hà (2001). Hội chứng tăng prolactin máu. *Nội tiết sinh sản. Nhà xuất bản Y học*; 79-93.
10. Pinzone JJ, Katznelson L, Danila DC, Pauler DK, Miller CS, Klibanski A (2000). Priamry medical therapy of micro- and macroprolactinomas in men. *Journal of Clinical Endocrinol Metab*; 85:3053-3057.
11. Schlechte Janet A (2003). Prolactioma. *The new England Journal of medicine*. November 20.
12. Seppala M, Ranta T, Hirvonen E (1976). Hyperprolactinemia and luteal insufficiency. *Lancet*; 1:229.
13. Tollin SR (2000). Use of the dopamin agonist bromocriptine and cabergoline in the management of risperidone - induced hyperprolactinemia in patients with psychotic disorders. *J Endocrinol Invest*; 23:765-770.
14. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF (2004). A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *Journal of Clinical Endocrinol Metab*; 331:904-909.