

# HỘI CHỨNG ĐỀ KHÁNG GONADOTROPINS

BS. Thái Doãn Minh, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ

Bệnh viện Mỹ Đức

## MỞ ĐẦU

Hội chứng đề kháng gonadotropins – gonadotropins resistant ovary syndrome (GROS) là một hội chứng nội tiết hiếm gặp, đặc trưng bởi tình trạng không phóng noãn (phân loại nhóm 3 theo Tổ chức Y tế Thế giới) và hiếm muộn. Phụ nữ GROS có tình trạng vô kinh (nguyên phát hoặc thứ phát) mặc dù có tử cung và âm đạo nguyên vẹn, nồng độ nội tiết tố kích thích nang noãn (FSH) và nội tiết tố gây hoàng thể hóa (LH) tăng cao trong khi dự trữ buồng trứng bình thường. Bệnh nhân không đang mắc các bệnh tự miễn. Khi điều trị hỗ trợ sinh sản, buồng trứng bệnh nhân có đáp ứng không phù hợp với kích thích buồng trứng. Bài viết này cung cấp các thông tin liên quan đến chẩn đoán và điều trị ở một phụ nữ có GROS.

## CHIẾN LƯỢC TIẾP CẬN PHỤ NỮ CÓ HỘI CHỨNG ĐỀ KHÁNG GONADOTROPINS

### Nguyên nhân

Hội chứng đề kháng gonadotropins hay hội chứng Savage được báo cáo lần đầu năm 1969 bởi hai tác giả Jones và De Moraes-Ruehsen với đặc trưng là tình trạng hypergonadotropic-hypogonadism. Tên gọi Savage của hội chứng được đặt theo tên của bệnh nhân đầu tiên được báo cáo có tình trạng này (Jones và De Moraes-Ruehsen, 1969). Tuy nhiên, tới nay, nguyên nhân của hội chứng này vẫn chưa được hiểu biết một cách rõ ràng. Các trường hợp GROS được báo cáo đều không ghi nhận có tiền căn can thiệp phẫu thuật đặc biệt trước đó lên buồng trứng hay vùng chậu hay các bất thường về bệnh lý nội tiết. Các giả

thuyết về mối liên quan giữa hội chứng này với các bất thường về tự miễn dịch cũng chưa rõ ràng do kết quả xét nghiệm kháng thể kháng nhân, kháng phospholipid, kháng cardiolipin hay kháng thể kháng đông lupus đều cho kết quả âm tính. Tương tự, các kháng thể kháng tuyến giáp, tuyến thượng thận, buồng trứng, tế bào sertoli, 21-hydroxylase, 17-hydroxylase và enzyme phân cắt chuỗi P450 cũng vắng mặt ở các trường hợp có GROS (Arici và cs, 2002; Mueller và cs, 2003; Grynberg và cs, 2013). Trong khi đó, một số nghiên cứu lại ghi nhận sự có mặt của kháng thể kháng gonadotropins (Li và cs, 2016).

Các xét nghiệm di truyền liên quan GROS tới nay còn nhiều bàn cãi do các kết quả báo cáo còn ít và chưa nhất quán. Các trường hợp có GROS được báo cáo đều có kết quả nhiễm sắc thể đồ bình thường. Một số trường hợp ghi nhận không có đột biến ở gen mã hóa thụ thể với FSH hay LH, không có bất thường ở các gen như GDF9, FOXL2, BMP15 hay đột biến FRAXA (Grynberg và cs, 2013). Trong khi đó, một số trường hợp lại ghi nhận có đa hình gen mã hóa thụ thể với FSH. Biến thể I160T (NM\_000145.3: exon 6: c.479 T>C: p.Ile160Thr, rs121909659) được ghi nhận có liên quan đến đáp ứng buồng trứng kém trong khi biến thể N558H (NM\_000145.3: exon 10: c.1672 A>C: p.Asn558His) chưa được báo cáo trong y văn. Với các đa hình này, một số ghi nhận có liên quan đến đáp ứng kém của buồng trứng, một số khác lại chưa được ghi nhận có liên quan gì trong y văn (Flageole và cs, 2019).

Với các hiểu biết hiện tại liên quan đến các bất thường ở phụ nữ có GROS, giả thuyết được chấp nhận hơn cả và liên quan đến cơ chế bệnh

sinh của GROS có lẽ nằm ở các tổn hại trong cơ chế tương tác giữa FSH và thụ thể của nó. Tình trạng này có thể là một hậu quả thứ phát của một tổn hại tự miễn dịch nào đó của hoạt động nội tiết sinh sản nhưng được ghi nhận rõ ràng. Các nghiên cứu ghi nhận không có sự bất thường biểu hiện thụ thể với FSH, LH cũng như thụ thể estrogen  $\beta$  và progesterone A ở tế bào hạt của buồng trứng ở bệnh nhân GROS (Li và cs, 2016).

### Chẩn đoán

Để chẩn đoán cũng như nhận diện GROS đầy đủ và chính xác, việc đánh giá toàn diện nên được thực hiện ở bệnh nhân có biểu hiện vô kinh (nguyên hay thứ phát), bao gồm nồng độ FSH, LH và AMH (anti-mullerian hormone), và siêu âm để đánh giá số nang thứ cấp đầu chu kỳ (AFC – antral follicle count). Các đặc điểm bao gồm tình trạng tăng gonadotropins (FSH, LH) nội sinh trong khi nồng độ AMH và chỉ số AFC ở mức bình thường cùng với đáp ứng kém khi kích thích buồng trứng dùng gonadotropins ngoại sinh là biểu hiện đặc trưng của GROS. Điểm khác biệt của GROS so với tình trạng suy buồng trứng sớm (POI – premature ovarian insufficiency) nằm ở xét nghiệm khảo sát dự trữ buồng trứng. AMH và AFC đều ở mức rất thấp ở phụ nữ có POI trong khi ở phụ nữ có GROS, các chỉ số này bình thường hoặc tăng (Li và cs, 2016).

Trong thực hành lâm sàng, bệnh nhân có GROS được nhìn nhận như một người có tiên lượng đáp ứng kém hoặc không phóng noãn. Đối với tình trạng đáp ứng kém buồng trứng, bệnh nhân có thể được chẩn đoán theo phân loại gần đây nhất, tiêu chuẩn POSEIDON. Tiêu chuẩn POSEIDON là một hệ thống mới, được thiết kế nhằm cá thể hóa điều trị cho nhóm đáp ứng kém. Tiêu chuẩn này dựa trên các đặc điểm về tuổi, dự trữ buồng trứng và đáp ứng buồng trứng với kích thích buồng trứng. Phụ nữ có dự trữ buồng trứng bình thường nhưng đáp ứng buồng trứng bất thường được xếp vào nhóm 1 và 2. Đáp ứng kém ở phụ nữ có GROS liên quan

đến tình trạng kém nhạy cảm với FSH (Esteves và cs, 2019).

Đối với tình trạng không phóng noãn nhóm 3 theo phân loại của WHO, có thể có sự thiếu rõ ràng giữa hai nhóm POI và GROS. Việc chẩn đoán chính xác hai nhóm bệnh nhân này là hết sức quan trọng do chiến lược tiếp cận có sự khác biệt. Do đó, như đã đề cập ở trên, việc khảo sát toàn diện là cần thiết (Flageole và cs., 2019).

### Điều trị

Việc điều trị hỗ trợ sinh sản cho nhóm phụ nữ có GROS thật sự khó khăn bởi không thể tiên đoán được trước đáp ứng của họ với điều trị. Đa số các bệnh nhân được ghi nhận có tình trạng đáp ứng kém với kích thích buồng trứng sử dụng gonadotropins ngoại sinh dù liều FSH ngoại sinh được sử dụng rất cao với thời gian kích thích buồng trứng dài ngày. Giải pháp thường được lựa chọn khi buồng trứng bệnh nhân được xác định có tình trạng đáp ứng kém hay không đáp ứng với kích thích buồng trứng sẽ là xin noãn. Tuy nhiên, trong thời gian gần đây, với kỹ thuật trưởng thành noãn non trong ống nghiệm (IVM), phụ nữ GROS có tình trạng hiếm muộn có thể mang thai với noãn của chính bản thân mình nhờ kỹ thuật này. Hiện tại, trên thế giới, chưa có nhiều trường hợp trẻ sinh sống sinh ra sau IVM được báo cáo. Trường hợp trẻ sinh sống đầu tiên ra đời từ mẹ có GROS được báo cáo bởi tác giả Grynberg và cộng sự năm 2013 tại Pháp. Sau trường hợp này, đã có thêm 4 nhóm tác giả công bố kết quả điều trị của mình trên đối tượng bệnh nhân này. Thông tin liên quan đến các trường hợp này được trình bày trong Bảng 1.

### TRƯỜNG HỢP TRẺ SINH SỐNG SAU ĐIỀU TRỊ IVM Ở PHỤ NỮ CÓ GROS TẠI VIỆT NAM

Trong hai năm 2019 và 2020, tại Đơn vị Hỗ trợ sinh sản – Bệnh viện Mỹ Đức, chúng tôi ghi nhận hai trường hợp bệnh nhân hiếm muộn, được chẩn đoán có GROS. Hai bệnh nhân này đều trẻ tuổi, không thừa cân. Cả hai có tình

Bảng 1. Kết quả trẻ sinh sống đã công bố trên thế giới.

| Nhóm tác giả               | Kỹ thuật điều trị                                       | Kết quả thai                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grynberg và cộng sự (2013) | hCG-IVM, có tiếp xúc FSH trước đó                       | Một thai khỏe mạnh, đủ tháng, 3.340 gram, không ghi nhận biến chứng thai kỳ.                                                                                                                                                                                                                                               |
| Li và cộng sự (2016)       | hCG-IVM, có tiếp xúc FSH trước đó                       | Một thai khỏe mạnh, đủ tháng, 3.200 gram, không ghi nhận biến chứng thai kỳ.                                                                                                                                                                                                                                               |
| Galvão và cộng sự (2018)   | hCG-IVM, có tiếp xúc FSH trước đó và không tiếp xúc hCG | <ul style="list-style-type: none"> <li>– 24 chu kỳ IVM</li> <li>– 23 chu kỳ chuyển phôi (7 chuyển phôi tươi, 16 chuyển phôi trữ)</li> <li>– 6 thai lâm sàng</li> <li>– 3 trẻ sinh sống (1 sinh non tháng, song thai, 31 tuần do nhau bong non, bé khỏe mạnh; 3 đủ tháng, 1 đơn thai, 1 song thai, bé khỏe mạnh)</li> </ul> |
| Flageole và cộng sự (2018) | hCG-IVM, có tiếp xúc FSH trước đó                       | Một thai khỏe mạnh, đủ tháng, 2.885 gram, không ghi nhận biến chứng thai kỳ.                                                                                                                                                                                                                                               |
| Kornilov và cộng sự (2021) | IVM không tiếp xúc FSH trước đó, sử dụng hCG            | Một thai khỏe mạnh, đủ tháng, 4.070 gram, không ghi nhận biến chứng thai kỳ.                                                                                                                                                                                                                                               |

trạng vô kinh và phải tái tạo chu kỳ trong thời gian dài bằng viên nội tiết tránh thai tổng hợp. Bệnh nhân đầu tiên bị vô kinh nguyên phát trong khi bệnh nhân thứ hai hành kinh bình thường sau dậy thì nhưng vô kinh thứ phát từ năm 22 tuổi. Cả hai kết hôn và đều có tình trạng hiếm muộn nguyên phát. Thăm khám ghi nhận dấu hiệu sinh dục thứ phát bình thường và không có tiền căn nào về nội, ngoại khoa hay di truyền bất thường được ghi nhận.

Kết quả xét nghiệm máu cho thấy cả hai đều có nồng độ FSH và LH rất cao. Dự trữ buồng trứng bình thường được xác định bằng hai xét nghiệm AMH và AFC. Các nội tiết tố khác như prolactin, TSH, ET4 đều cho kết quả bình thường. Hai bệnh nhân được chỉ định xét nghiệm nhiễm sắc thể đồ cho kết quả 46, XX. Đặc biệt, chúng tôi có tiến hành khảo sát đa hình thụ thể FSH ở bệnh nhân thứ hai. Kết quả ghi nhận bệnh nhân có đa hình thụ thể FSH rs6165; trong đó, alanine được thay thế bởi threonine ở vị trí 308 [Ala308Thr (rs6165)]. Biến thể đa hình này được báo cáo có liên quan đến đáp ứng kém ở buồng trứng với số noãn chọc hút và số phôi thu được sau thụ tinh ống nghiệm thấp. Cơ chế có thể do nó tạo ra bất thường trong khả năng gắn kết với FSH của thụ thể FSH và các cơ chế dẫn truyền tín hiệu điều hòa bởi FSH (Alviggi và cs, 2018). Ngoài ra, kết quả siêu âm phụ khoa ở hai bệnh nhân cũng cho kết quả tử cung nhi hóa với

hai buồng trứng bình thường.

Cả hai đều đã điều trị thụ tinh ống nghiệm trước đó ở trung tâm hỗ trợ sinh sản tại địa phương. Hai chu kỳ điều trị này đều có đặc điểm chung là liều FSH sử dụng rất cao (300 – 450 UI/ngày), sử dụng cả hMG và FSH tái tổ hợp với thời gian kích thích buồng trứng kéo dài (9 ngày). Tuy nhiên, sau hai lần siêu âm, kết quả ghi nhận không có sự thay đổi nào ở kích thước nang noãn buồng trứng. Đường kính nang nhỏ với nội mạc tử cung mỏng. Vì vậy, ở bệnh nhân thứ nhất chu kỳ điều trị bị hủy. Trong khi đó, bệnh nhân thứ hai đến với chúng tôi sau khi kích thích buồng trứng 9 ngày. Bệnh nhân mong muốn được tiếp tục điều trị. IVM được chỉ định ngay sau đó. Tuy nhiên, chỉ có 3 noãn chưa trưởng thành được chọc hút và không có phôi nào được nuôi cấy thành công.

Sau khi sử dụng viên nội tiết tránh thai tổng hợp để tái tạo chu kỳ, bệnh nhân bắt đầu điều trị vào ngày 2 vòng kinh tại trung tâm của chúng tôi. Bệnh nhân muốn được kích thích buồng trứng trước, nếu không đáp ứng sẽ tiến hành điều trị IVM. Quá trình kích thích buồng trứng được tiến hành với đặc điểm tương tự như chu kỳ trước đó: liều FSH cao, kích thích dài ngày, không đáp ứng (nang noãn không phát triển, nội mạc tử cung mỏng, nồng độ estradiol rất thấp). Bệnh nhân được tư vấn và chuyển sang điều trị IVM. Bệnh nhân được tiêm 10.000 IU hCG và

Bảng 2 Kết quả phôi học và điều trị IVM.

| Đặc điểm                                                            |                           | Bệnh nhân 1     | Bệnh nhân 2                        |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|------------------------------------|
| Số noãn chọc hút được                                               |                           | 7               | 13                                 |
| Noãn trưởng thành                                                   |                           | 0               | 4                                  |
| Metaphase I                                                         |                           | 2               | 4                                  |
| Germinal vesicle                                                    |                           | 5               | 5                                  |
| Số noãn trưởng thành sau nuôi cấy trưởng thành                      |                           | 2               | 3                                  |
| Số noãn thụ tinh                                                    |                           | 2               | 5                                  |
| Số phôi                                                             |                           | Hai phôi ngày 2 | Ba phôi ngày 3, 2 phôi ngày 2      |
| Số phôi từ noãn đã trưởng thành ở thời điểm chọc hút                |                           | 0               | Ba phôi ngày 3                     |
| Số phôi từ noãn trưởng thành sau nuôi trưởng thành trong ống nghiệm |                           | Hai phôi ngày 2 | Hai phôi ngày 2                    |
| Số phôi chuyển                                                      |                           | Hai phôi ngày 2 | Hai phôi ngày 3                    |
| Số phôi trữ lạnh                                                    |                           | 0               | Một phôi ngày 3 và hai phôi ngày 2 |
| Thai lâm sàng, n                                                    |                           | 1               | 1                                  |
| Trẻ sinh sống, n                                                    |                           | 1               | 1                                  |
| Thông tin sơ sinh                                                   | Cân nặng, g               | 3.100           | 3.310                              |
|                                                                     | Chiều dài, cm             | 48              | 45                                 |
|                                                                     | Chỉ số APGAR ở 1 & 5 phút | 8 và 9          | 8 và 9                             |

tiến hành chọc hút noãn non sau đó. Kết quả phôi học và điều trị IVM như được trình bày trong **bảng 2**.

Hai bệnh nhân tiếp tục theo dõi thai kỳ tại địa phương và sinh hai bé đủ tháng, khỏe mạnh sau đó.

Các số liệu hiện tại ghi nhận tỷ lệ thành công ngày càng cao với tính an toàn được kiểm chứng của kỹ thuật IVM (Ho và cs, 2019; Vương và cs, 2020). Kỹ thuật IVM đã mang lại cơ hội làm mẹ bằng noãn tự thân cho các phụ nữ có GROS. Do đó, cần có nhiều hoạt động về đào tạo, chuyển giao công nghệ nhằm tạo điều kiện cho việc mở rộng triển khai kỹ thuật IVM. Bên cạnh đó, các hội thảo, webinar nhằm cập nhật kiến thức, các kết quả nghiên cứu mới có liên quan đến kỹ thuật này cũng đóng vai trò hết sức quan trọng trong nâng cao nhận thức của cộng đồng khoa học về ứng dụng của IVM.

## KẾT LUẬN

Hội chứng đề kháng gonadotropins là một hội chứng hiếm gặp, được đặc trưng bởi vô kinh, hiếm muộn, tình trạng hypergonadotropic-hypogonadism với dự trữ buồng trứng bình thường. Trên nhóm phụ nữ này, bên cạnh xin

noãn, kỹ thuật trưởng thành noãn trong ống nghiệm được áp dụng như một phương án mới, tiềm năng nhằm mang lại cơ hội làm mẹ bằng noãn tự thân cho đối tượng phụ nữ này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Alvigi C et al (2018). Clinical relevance of genetic variants of gonadotrophins and their receptors in controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis, *Human Reproduction Update*, 24(5), pp. 599–614. doi: 10.1093/humupd/dmy019.
- Arici A et al (2002). Diagnostic role of inhibin B in resistant ovary syndrome associated with secondary amenorrhea, *Fertility and Sterility*, 78(6), pp. 1324–1326. doi: 10.1016/S0015-0282(02)04239-5.
- Esteves SC et al (2019). The POSEIDON Criteria and Its Measure of Success Through the Eyes of Clinicians and Embryologists, *Frontiers in Endocrinology*, 10, p. 814. doi: 10.3389/fendo.2019.00814.
- Flageole C et al (2019). Successful in vitro maturation of oocytes in a woman with gonadotropin-resistant ovary syndrome associated with a novel combination of FSH receptor gene variants: a case report, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 36(3), pp. 425–432. doi: 10.1007/s10815-018-1394-z.
- Grynberg M et al (2013). First Birth Achieved After In Vitro Maturation of Oocytes From a Woman Endowed With Multiple Antral Follicles Unresponsive to Follicle-stimulating Hormone, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(11), pp. 4493–4498. doi: 10.1210/jc.2013-1967.
- Ho VNA et al (2019). The effectiveness and safety of in vitro maturation of oocytes versus in vitro fertilization in women with a high antral follicle count, *Human Reproduction*, 34(6), pp. 1055–1064. doi: 10.1093/humrep/dez060.
- Jones GS and De Moraes-Ruehsen M (1969). A new syndrome of amenorrhea in association with hypergonadotropism and apparently normal ovarian follicular apparatus, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 104(4), pp. 597–600. doi: 10.1016/S0002-9378(16)34255-7.
- Kornilov NV, Pavlova MN and Yakovlev PP (2021). The live birth in a woman with resistant ovary syndrome after in vitro oocyte maturation and preimplantation genetic testing for aneuploidy, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 38(6), pp. 1303–1309. doi: 10.1007/s10815-021-02085-5.
- Li Y et al (2016). Successful live birth in a woman with resistant ovary syndrome following in vitro maturation of oocytes, *Journal of Ovarian Research*, 9(1), p. 54. doi: 10.1186/s13048-016-0263-6.
- Mueller A et al (2003). Spontaneous normalization of ovarian function and pregnancy in a patient with resistant ovary syndrome, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 111(2), pp. 210–213. doi: 10.1016/S0301-2115(03)00211-2.
- Vương LN et al (2020). In-vitro maturation of oocytes versus conventional IVF in women with infertility and a high antral follicle count: a randomized non-inferiority controlled trial, *Human Reproduction*, 35(11), pp. 2537–2547. doi: 10.1093/humrep/deaa240.