

# HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐỀ KHÁNG VỚI GONADOTROPIN

BS. Lê Long Hồ

Bệnh viện Mỹ Đức Phú Nhuận

## GIỚI THIỆU

Năm 1969, Jones và De Moraes-Ruehsen đã mô tả ba bệnh nhân có các đặc điểm giống suy buồng trứng sớm nhưng vẫn quan sát thấy các nang noãn trên mẫu sinh thiết buồng trứng. Ngoài ra, cả ba bệnh nhân đều không đáp ứng với kích thích buồng trứng bằng hMG và clomiphene citrate, nghĩa là nang noãn trong buồng trứng không lớn và estrogen huyết thanh không tăng. Các tác giả đã đặt tên cho bệnh cảnh này là “Hội chứng buồng trứng đề kháng gonadotropin (Gonadotropin Resistant Ovary Syndrome – GROS)” hay “Hội chứng Savage”, tên bệnh nhân đầu tiên được mô tả và bài báo này được xem là báo cáo đầu tiên về Hội chứng buồng trứng đề kháng gonadotropin.

Tỷ lệ hiện mắc của GROS chưa được công bố, có thể vì đây là bệnh hiếm hoặc bị chẩn đoán nhầm lẫn với suy buồng trứng sớm. Trong nghiên cứu của nhóm tác giả Dewhurst, deKoos and Ferreira, có 1 trong 117 phụ nữ vô kinh nguyên phát được chẩn đoán GROS (tỷ lệ 0,85%).

Năm 1972, Van Campenhout và cộng sự đã đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán GROS và sau đó được Maxson và Wentz thêm một số tiêu chuẩn vào năm 1983.

## TIÊU CHẨN CHẨN ĐOÁN

- Vô kinh nguyên phát hoặc thứ phát.
- Các đặc điểm sinh dục thứ phát bình thường.
- Không có dị dạng đường sinh dục.

- Có sự hiện diện của các nang nguyên thủy trên mẫu sinh thiết mô buồng trứng.
- Karyotype 46XX.
- Nồng độ FSH, LH tăng cao.
- Đề kháng với gonadotropin ngoại sinh.
- Không có đồng mắc các bệnh lý tự miễn.

Trong bài báo đầu tiên về GROS, vô kinh nguyên phát và thứ phát có tỷ lệ tương đương nhau (43% và 57%). Đặc điểm kinh nguyệt của nhóm vô kinh thứ phát cũng khá đa dạng. Các đặc điểm sinh dục thứ phát vẫn bình thường vì bệnh nhân vẫn có đủ lượng estrogen thông qua phản ứng thơm hóa từ testosterone, androstendione thành estrone và estradiol ở các mô ngoại vi (mô mỡ, gan, cơ). Tử cung ở phụ nữ GROS vẫn có hình dạng bình thường, tuy nhiên kích thước thường nhỏ vì sự thiếu hụt estrogen lâu ngày. Tiêu chuẩn về sự hiện diện của nang nguyên thủy trên mẫu sinh thiết mô buồng trứng có thể được thay thế bằng xét nghiệm đo nồng độ AMH. Do không đáp ứng với FSH nội sinh, các tế bào hạt của buồng trứng không sản xuất estrogen, dẫn đến không có phản hồi âm lên hạ đồi và tuyến yên, vì thế nồng độ FSH và LH của bệnh nhân GROS rất cao. Để chính xác thì nồng độ FSH, LH được gọi là tăng khi hai lần thực hiện cách nhau ít nhất một tháng đều tăng.

Đề kháng với gonadotropin ngoại sinh nghĩa là nang noãn không phát triển với kích thích buồng trứng liều cao. Việc chọn liều kích thích buồng trứng không phù hợp có thể gây tình

trạng đáp ứng kém, không đáp ứng. Chưa có định nghĩa cụ thể về số ngày kích thích buồng trứng và số chu kỳ kích thích buồng trứng không đáp ứng thì gọi là đề kháng gonadotropin<sup>[1]</sup>.

## PHÂN BIỆT VỚI SUY BUỒNG TRỨNG SỚM

Suy buồng trứng sớm (POI – Premature Ovarian Insufficiency) là sự mất chức năng buồng trứng trước 40 tuổi, biểu hiện gồm vô kinh và kèm theo sự tăng nồng độ FSH, LH và giảm nồng độ estradiol. POI chiếm 1% dân số phụ nữ dưới 40 tuổi và khoảng 0,1% ở phụ nữ dưới 30 tuổi. Dự trữ buồng trứng ở bệnh nhân POI thường thấp. Sự khác biệt giữa GROS và POI trên lâm sàng mang tính tương đối, trong một số tình huống rất khó phân biệt<sup>[2]</sup>.

Bảng 1. Sự khác biệt giữa GROS và POI trên lâm sàng.

GROS	POI
Dự trữ buồng trứng bình thường hoặc thấp do tuổi.	Dự trữ buồng trứng thấp.
Không đáp ứng với kích thích buồng trứng liều cao.	Vẫn có thể đáp ứng với kích thích buồng trứng.

## NGUYÊN NHÂN

Bất thường thụ thể FSH và sự xuất hiện kháng thể kháng FSH được cho là đóng vai trò chính trong bệnh cảnh GROS.

Giả thuyết về sự bất thường thụ thể FSH đã được nêu ra trong những bài báo tổng quan đầu tiên về GROS. Gần đây, nhiều nghiên cứu về đột biến gene thụ thể FSH ở những bệnh nhân GROS đã chứng minh giả thuyết trên. Các biến thể khác nhau của thụ thể FSH đã được chứng minh là có liên quan đến GROS như Ala189Val, Ala307Thr, Ala419Thr, Arg573Cys, Val221Gly, Pro348Arg, Pro519Thr, Pro587His, Ile160Thr, Leu601Val, Asp224Val và được gọi là đa hình thụ thể FSH. Cơ chế phân tử để giải thích về mối liên quan giữa tính đa hình thụ thể FSH và đáp ứng buồng trứng là do sự thay đổi tính phân cực và tính ưa nước của thụ thể FSH. Do đó, hormone FSH không liên kết được với thụ thể

FSH, lộ trình tín hiệu thông qua cAMP không được kích hoạt và nang noãn không phát triển được<sup>[3]</sup>.

Có rất ít nghiên cứu về kháng thể kháng thụ thể FSH trên bệnh nhân GROS. Giả thuyết là kháng thể kháng thụ thể FSH làm tổn thương thụ thể FSH khiến hormone FSH không liên kết được. Adwan và cộng sự, 2020 báo cáo một trường hợp được chẩn đoán GROS với nồng độ FSH và LH lần lượt là 26,7 U/ml và 50,8 U/ml. AMH là 6,92 ng/mL và nồng độ estradiol thấp. Sau khi sử dụng Hydrocortisone theo kinh nghiệm, bệnh nhân đã có kinh tự nhiên với nồng độ FSH đo được là 5,9 U/ml. Báo cáo không có số liệu về bất thường thụ thể FSH cũng như bằng chứng về tự kháng thể, nhưng với diễn tiến điều trị có thể nghĩ đến tình trạng tự miễn liên quan đến kháng thể kháng thụ thể FSH<sup>[4]</sup>.

## ĐIỀU TRỊ HIẾM MUỘN

### Thai tự nhiên sau dùng hormone thay thế

Một vài trường hợp có thai ở những bệnh nhân có hội chứng đề kháng gonadotropin đã được báo cáo, có thể là thai tự nhiên hoặc sau khi điều trị bằng các phương pháp khác nhau.

Mori và cộng sự, 1985 báo cáo một trường hợp GROS có phóng noãn tự nhiên sau khi dùng estradiol và progesterone vài chu kỳ<sup>[5]</sup>. Amos Jr WL, 1985, Shangold và cộng sự, 1977 báo cáo trường hợp bệnh nhân GROS được dùng hormone thay thế gồm estradiol và progesterone để tạo chu kỳ kinh và chống loãng xương, sau đó bệnh nhân có thai tự nhiên. Các tác giả đưa ra giả thuyết rằng, estradiol đã giúp tăng biểu hiện của thụ thể FSH ở tế bào hạt của các nang nguyên thủy, đủ để đáp ứng với FSH nội sinh hoặc FSH/hMG ngoại sinh giúp cho nang noãn phát triển, phóng noãn và có thai<sup>[6,7]</sup>.

### Nuôi trưởng thành noãn non trong ống nghiệm (IVM)

Việc dùng hormone thay thế với mong muốn thay đổi khả năng đáp ứng của thụ thể FSH mang tính may rủi, mất nhiều thời gian và kèm

theo điều kiện ống dẫn trứng thông và tinh dịch đồ phải bình thường. Thêm vào đó, không thể kích thích buồng trứng để tiến hành thụ tinh trong ống nghiệm vì bệnh nhân không đáp ứng với gonadotropin. Vì vậy, xin noãn được xem là giải pháp duy nhất để những phụ nữ GROS có con.

Tuy nhiên, nhờ vào sự phát triển của kỹ thuật nuôi trưởng thành noãn non trong ống nghiệm, mà những phụ nữ GROS vẫn có cơ hội có con bằng chính noãn của mình với tỷ lệ thành công cao. Nhiều trường hợp thành công đã được báo cáo gần đây.

Li Y và cộng sự, 2016, Flageole và cộng sự, 2019, Ho và cộng sự, 2021 báo cáo trường hợp GROS có thai sinh sống sau IVM-hCG. Các bệnh nhân này đều không đáp ứng với gonadotropin liều cao trong quá trình kích thích buồng trứng làm thụ tinh trong ống nghiệm, sau đó bác sĩ tư vấn và quyết định chuyển sang IVM. Sau tiêm hCG 10.000 IU, bệnh nhân được chọc hút IVM. Noãn thu được ở nhiều giai đoạn khác nhau, quá trình thụ tinh sẽ được tiến hành ở nhiều thời điểm khi noãn trưởng thành, sau đó là quá trình nuôi phôi và trữ phôi toàn bộ<sup>[8,9,10]</sup>.

Konilov và cộng sự, 2021 báo cáo trường hợp GROS có thai sinh sống sau kỹ thuật Standard IVM. Bệnh nhân được chọc hút noãn mà không cần tiêm gonadotropin và hCG. Noãn chọc hút được sẽ trải qua giai đoạn được nuôi trưởng thành. Các noãn trưởng thành được thụ tinh, nuôi phôi và trữ phôi toàn bộ<sup>[11]</sup>.

### Sử dụng Corticosteroids

Li và cộng sự, 2020 báo cáo một trường hợp được chẩn đoán GROS, có sự hiện diện của kháng thể kháng thụ thể FSH bằng xét nghiệm Western blot. Trước khi được chẩn đoán GROS, bệnh nhân được kích thích buồng trứng bằng FSH tái tổ hợp và hMG 300 IU mỗi ngày trong 15 ngày nhưng không có nang noãn nào phát triển. Sau khi phát hiện có kháng thể kháng thụ thể FSH, bệnh nhân được dùng dexamethasone 0,75 mg mỗi ngày trong suốt quá trình kích

thích buồng trứng. Bệnh nhân được kích thích buồng trứng bằng FSH tái tổ hợp và hMG với liều 375 IU trong 3 ngày đầu, tăng lên liều 525 IU trong 7 ngày tiếp theo. hCG 10.000 IU được sử dụng để trưởng thành noãn. Sau 36 giờ, bác sĩ chọc hút được 8 noãn trưởng thành, tạo được 3 phôi. Bệnh nhân được chuyển phôi trữ ở chu kỳ tiếp theo và kết quả là có thai sinh sống khỏe mạnh<sup>[12]</sup>.

## KẾT LUẬN

Hội chứng buồng trứng đề kháng gonadotropin là một bệnh hiếm. Tuy nhiên, trong lĩnh vực hỗ trợ sinh sản, các bác sĩ sẽ có cơ hội gặp nhiều hơn. Biết được tiêu chuẩn chẩn đoán và biết được các phương pháp điều trị sẽ giúp giảm được tỷ lệ phụ nữ GROS phải xin noãn. Trong các phương pháp điều trị hiếm muộn, nuôi trưởng thành noãn non trong ống nghiệm chứng tỏ có hiệu quả nhất và được báo cáo nhiều nhất.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Maxson WS, Wentz AC. The gonadotropin resistant ovary syndrome. In Seminars in Reproductive Endocrinology 1983;1:147-160.
2. Chon SJ, Umair Z, Yoon MS. Premature ovarian insufficiency: past, present, and future. Frontiers in cell and developmental biology. 2021;11:119.
3. Benammar A, Fanchin R, Filali-Baba M, Vialard F, Fossard C, Vandame J, Pirtea P, Racowsky C, Ayoubi JM, Poulain M. Utilization of in vitro maturation in cases with a FSH receptor mutation. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2021;38:1311-21.
4. Adwan D. Hydrocortisone as a Potential Treatment of Savage Ovary Syndrome: A Rare Case from Syria. Advances in Medical, Dental and Health Sciences. 2020;3.
5. Mori HU, Matsuoka RO, Aisaka K, Kigawa T. Sporadic Ovulation in a Case of Resistant Ovarian Syndrome. Asia-Oceania Journal of Obstetrics and Gynaecology. 1985;11:357-62.
6. Amos Jr WL. Pregnancy in a patient with gonadotropin-resistant ovary syndrome. American journal of obstetrics and gynecology. 1985;153:154-5.
7. Shangold MM, Turksoy RN, Bashford RA, Hammond CB. Pregnancy following the "insensitive ovary syndrome". Fertility and Sterility. 1977 Nov 1;28(11):1179-81.
8. Li Y, Pan P, Yuan P, Qiu Q, Yang D. Successful live birth in a woman with resistant ovary syndrome following in vitro maturation of oocytes. Journal of Ovarian Research. 2016;9:1-6.
9. Flageole C, Toufaily C, Bernard DJ, Ates S, Blais V, Chénier S, Benkhalifa M, Miron P. 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. 2019;36:425-32.
10. Le HL, Ho VN, Le TT, Tran VT, Ma MP, Le AH, Nguyen LK, Ho TM, Vuong LN. Live birth after in vitro maturation in women with gonadotropin resistance ovary syndrome: report of two cases. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2021;38:3243-9.
11. Kornilov NV, Pavlova MN, Yakovlev PP. 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. 2021;38:1303-9.
12. Li H, Chang T, Mu H, Xiang W. Case report: Birth achieved after effective ovarian stimulation combined with dexamethasone in a patient with resistant ovary syndrome. Journal of Ovarian Research. 2022;15:1-9.