

TĂNG SẢN THƯỢNG THẬN BẨM SINH KHÔNG ĐIỂN HÌNH MỘT RỐI LOẠN DỄ BỊ BỎ QUA

BS. Trần Kiều Hoanh¹, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ¹, TS. BS. Lý Đại Lương²

¹Bệnh viện Mỹ Đức, ²Đại học Quốc gia TP. Hồ Chí Minh

TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG

Một bệnh nhân nữ 30 tuổi, PARA 0000, chưa lập gia đình, đến khám vì rối loạn kinh nguyệt. Bệnh nhân hành kinh lần đầu năm 12 tuổi, chu kỳ kinh dao động 30 – 35 ngày. Sáu tháng gần đây, bệnh nhân có tình trạng vô kinh thứ phát. Từ lúc dậy thì, bệnh nhân thường xuyên xuất hiện mụn viêm và tăng tiết nhờn vùng mặt. Mụn tập trung phần dưới má, góc hàm và cổ. Bệnh nhân điều trị với bác sĩ da liễu nhiều năm nhưng tình trạng mụn không khỏi phục và tái đi tái lại thường xuyên. Khám ghi nhận: chỉ số khối cơ thể trong giới hạn bình thường, không ghi nhận rậm lông. Xét nghiệm cận lâm sàng ghi nhận: total testosterone tăng (2,32 nmol/L), SHBG không giảm (56,98 nmol/L), chỉ số testosterone tự do không tăng (4,07), TSH 3,2 μ UI/ml (0,34 – 5,6), prolactin 11,68 ng/ml (4,79 – 23,3). Siêu âm phụ khoa ghi nhận: nội mạc tử cung tăng sinh dạng nang, hình ảnh buồng trứng dạng đa nang hai bên. Bệnh nhân được thực hiện thêm xét nghiệm nhằm loại trừ nguyên nhân khác gây cường androgen, ghi nhận 17 – OH – progesterone 2,16 ng/ml. Sau đó, bệnh nhân được tư vấn và thực hiện xét nghiệm di truyền, ghi nhận có đột biến gen lặn thể dị hợp trên gen CYP21A2, gợi ý tăng sản thượng thận bẩm sinh thể không điển hình (NCCAH).

Trên đây là một tình huống thường gặp

với những biểu hiện lâm sàng tương đối điển hình của hội chứng buồng trứng đa nang. Tuy nhiên, hội chứng buồng trứng đa nang là một chẩn đoán loại trừ. Việc chẩn đoán phân biệt các nguyên nhân khác thật sự quan trọng vì sự khác biệt trong điều trị, theo dõi và tiên lượng. Bài viết sau đây sẽ giới thiệu ngắn gọn về tăng sản thượng thận bẩm sinh không điển hình, một rối loạn có những biểu hiện chồng lấp với hội chứng buồng trứng đa nang.

ĐỊNH NGHĨA

NCCAH là một rối loạn di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường tương đối phổ biến với tỷ lệ 0,05 – 0,1% ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Rối loạn đặc trưng bởi thiếu hụt một trong những enzyme tổng hợp steroid ở vỏ thượng thận. Trong đó, thiếu hụt 21 – hydroxylase (21OHD) do đột biến gen CYP21A2 là thường gặp nhất. Ở bệnh nhân 21OHD, việc chuyển 17 – hydroxy progesterone (17 – OHP) thành 11 – deoxycortisol và chuyển progesterone thành deoxycorticosterone suy giảm; do đó tăng 17 – OHP, progesterone và androgen nguồn từ thượng thận. Trong khi tăng sản thượng thận bẩm sinh thể điển hình thường thiếu hụt hoàn toàn hoạt tính enzyme và được chẩn đoán sớm sau sinh, NCCAH vẫn còn duy trì 20 – 70% hoạt tính enzyme 21 – hydroxylase (Hình 1)^[1].

Tại vỏ thượng thận, thiếu hụt hoạt

tính enzyme làm giảm tổng hợp cortisol và aldosterone. Giảm cortisol làm giảm điều hòa ngược âm tính trên trục hạ đồi – tuyến yên – tuyến thượng thận; từ đó tăng sản xuất ACTH và tăng tổng hợp androgen thượng thận. Tăng ACTH thúc đẩy sự tăng trưởng và tăng sản vỏ thượng thận^[2].

Bài viết này sẽ tập trung phân tích NCCAH do 21OHD.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

NCCAH thường được chẩn đoán muộn trong thời thơ ấu hoặc thanh thiếu niên hoặc thậm chí ở độ tuổi trưởng thành^[3]. Triệu chứng cường androgen thường gặp và biểu hiện tùy thuộc lứa tuổi (Bảng 1).

Bảng 1. Biểu hiện lâm sàng của NCCAH do thiếu 21 – hydroxylase.

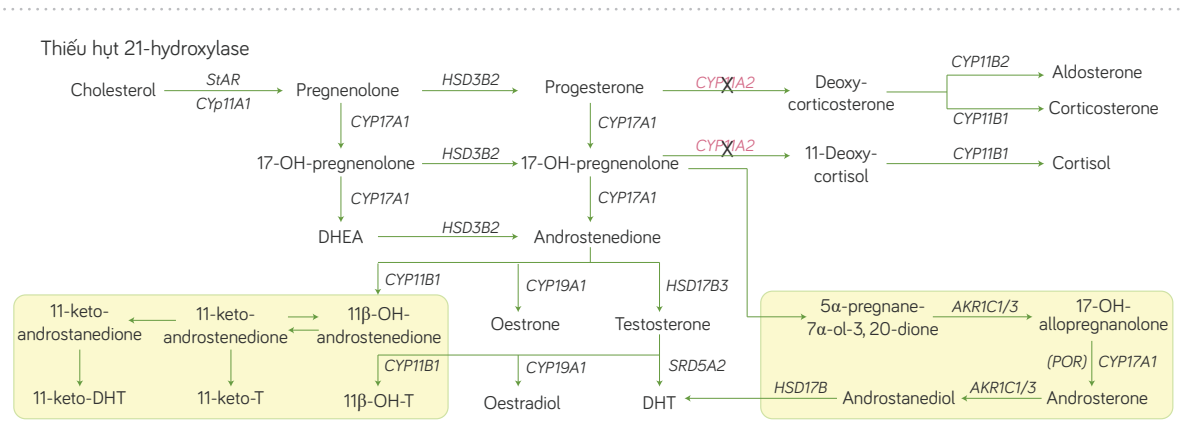
Tần suất	Trẻ gái thanh thiếu niên	Phụ nữ trưởng thành
↑	- Dậy thì sớm	- Rậm lông
	- Mụn	- Rối loạn kinh nguyệt
	- Tăng phát triển chiều cao	- Mụn
	- Tầm soát trong gia đình	- Hiếm muộn
	- Phi đại âm vật	- Tầm soát trong gia đình
		- Hói
		- Phi đại âm vật
		- U thượng thận phát hiện tình cờ
		- Thể trạng lùn

Ở trẻ em dưới 10 tuổi, dậy thì sớm phổ biến nhất (87%), trong khi nữ giới bước vào lứa tuổi thanh thiếu niên thường biểu hiện mụn trứng cá nặng, rậm lông, hói đầu kiểu nam, phì đại âm vật (11%), rối loạn kinh nguyệt (56%) hoặc thậm chí vô kinh nguyên phát (9%). Ở người trưởng thành, các triệu chứng điển hình là mụn, rậm lông, thiếu kinh hoặc hiếm muộn.

Các biến thể về kiểu hình phụ thuộc mức độ nghiêm trọng của thiếu hụt enzyme cũng như thay đổi theo tuổi và giới tính. Bên cạnh đó, triệu chứng khởi phát sớm hơn và nghiêm trọng hơn thường gặp ở những bệnh nhân có một đột biến cổ điển thể dị hợp tử, nghĩa là bệnh nhân đồng hợp tử với hai đột biến nhẹ có triệu chứng ít nghiêm trọng hơn so với bệnh nhân dị hợp tử với một đột biến cổ điển^[4].

CHẨN ĐOÁN

Tầm soát NCCAH được thực hiện cho nhóm bệnh nhân có cường androgen lâm sàng và/hoặc sinh hóa bằng cách đo 17 – OHP. Nên đo 17 – OHP vào khoảng 8 giờ sáng trong giai đoạn nang noãn của chu kỳ kinh hoặc bất kỳ thời điểm nào ở người phụ nữ vô kinh. Có thể kết hợp đo progesterone



Hình 1. Sơ đồ tổng quan về quá trình tổng hợp steroid tuyến thượng thận. Bệnh nhân NCCAH do 21OHD bị suy giảm hoạt động enzyme 21 – hydroxylase (CYP21A2). Các tiền chất steroid phía trước enzyme bị bất hoạt (17-OHP và progesterone) tăng, chuyển thành androstenedione, sau đó tổng hợp testosterone và dihydrotestosterone.

để loại trừ thời điểm xét nghiệm là vào giai đoạn hoàng thể^[5].

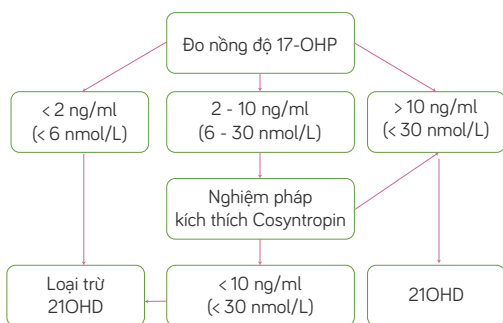
Ngưỡng nồng độ 17 – OHP được khuyến nghị cho tầm soát là 2 ng/ml (6 nmol/l). Nếu nồng độ 17 – OHP nền tảng ít hơn 10 ng/ml (30 nmol/l), chẩn đoán phải được xác nhận

bằng định lượng 17 – OHP sau nghiệm pháp kích thích Cosyntropin (Hình 2). Bảng 2 thể hiện quy trình thực hiện nghiệm pháp kích thích Cosyntropin.

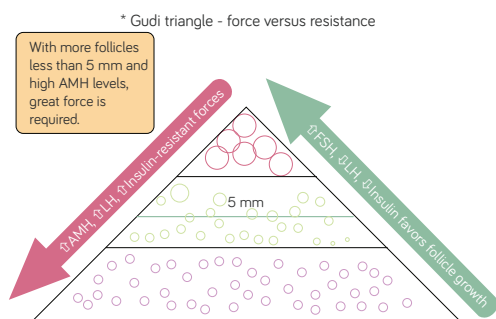
Xét nghiệm di truyền luôn cần được thực hiện trong trường hợp chẩn đoán không rõ ràng hoặc khi cần cung cấp thông tin tiên lượng hữu ích.

Bảng 2. Nghiệm pháp kích thích Cosyntropin.

Các bước thực hiện	Mô tả cụ thể
Chuẩn bị người bệnh	<ul style="list-style-type: none"> Giải thích thực hiện nghiệm pháp. Chuẩn bị 1 ống synacthene 250 mcg và các dụng cụ cần thiết. Đo sinh hiệu.
Thực hiện nghiệm pháp	<ul style="list-style-type: none"> Từ 7g00 đến 9g00, lấy 3 ml máu thử 17 – OH – progesterone. Tiêm tĩnh mạch hay tiêm bắp 1 ml (250 mcg) synacthene. Sau 60 phút: lấy 3 ml máu thử 17 – OH – progesterone.
Kết thúc	<ul style="list-style-type: none"> Đo lại sinh hiệu. Giải đáp thắc mắc (nếu có).



Hình 2. Lưu đồ chẩn đoán 21OHD.



Hình 3. Tam giác Gudi – Mô hình “Force và Resistance” ở buồng trứng. Số lượng nang có đường kính dưới 5 mm hiện diện ở buồng trứng của phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang gợi ý cho tình trạng hiện tại của hai rối loạn bệnh sinh chính ở nhóm phụ nữ này, đó là kháng insulin và cường androgen.

SỰ CHỒNG LẤP GIỮA TĂNG SẢN THƯỢNG THẬN BẨM SINH KHÔNG ĐIỂN HÌNH VÀ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG^[6]

Theo tiêu chuẩn Rotterdam 2003, chẩn đoán hội chứng buồng trứng đa nang khi hiện diện 2 trong 3 tiêu chuẩn: (1) Rối loạn kinh nguyệt, (2) Cường androgen lâm sàng/sinh hóa, (3) Buồng trứng dạng đa nang và loại trừ các bệnh lý, rối loạn khác như bệnh lý tuyến giáp, tăng prolactin máu và NCCAH. Bệnh nhân NCCAH thỏa chẩn đoán hội chứng buồng trứng đa nang theo tiêu chuẩn Rotterdam trong 72,8% trường hợp.

Cụ thể, hội chứng buồng trứng đa nang là nguyên nhân thường gặp của cường androgen, với tỷ lệ lưu hành từ 50% – 80% ở phụ nữ có rối loạn này. Trong khi đó, NCCAH là nguyên nhân của cường androgen trong 1 – 10% trường hợp. Rậm lông là biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất của cường androgen. Trong khi ở phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang, rậm lông cải thiện khi tuổi tăng dần, bệnh nhân NCCAH có tần suất rậm lông tăng dần theo tuổi và đạt khoảng 90% ở phụ nữ trên 40 tuổi.

30 – 40% bệnh nhân NCCAH có hình ảnh buồng trứng dạng đa nang; và trong một nghiên cứu, tỷ lệ này lên đến 82%. Do đó, hình ảnh buồng trứng đa nang qua siêu âm không là đặc điểm phân biệt giữa hội chứng buồng trứng đa nang và NCCAH và sự hiện

diện của đặc điểm này không ảnh hưởng đến lựa chọn điều trị. Thực tế, hình ảnh buồng trứng dạng đa nang có thể là gợi ý cho rối loạn kháng insulin và cường androgen (Hình 3).

Hội chứng buồng trứng đa nang chiếm 70 – 90% các trường hợp rối loạn phóng noãn, trong khi đó hơn 70% phụ nữ NCCAH có chu kỳ kinh nguyệt bình thường. Tình trạng hiếm muộn ở phụ nữ NCCAH cũng nhẹ hơn và nhiều bệnh nhân thụ thai tự nhiên.

Tuy nhiên, sự khác biệt trong cơ chế bệnh sinh của hai rối loạn này ảnh hưởng đến quyết định lựa chọn điều trị, với vai trò của glucocorticoid trong quản lý NCCAH.

ĐIỀU TRỊ

Chỉ định cũng như lựa chọn điều trị sẽ phụ thuộc than phiền chính của bệnh nhân. Hình 4 thể hiện lưu đồ điều trị ở bệnh nhân NCCAH^[7].

Chỉ định điều trị glucocorticoid^[5]

Ở trẻ em và thanh thiếu niên: điều trị glucocorticoid khi biểu hiện dậy thì sớm, dậy thì hoặc tuổi xương tiến triển nhanh, triệu chứng nam hóa rõ rệt. Cần nhắc ngưng điều trị khi đạt đủ chuẩn chiều cao hoặc triệu

chứng được giải quyết.

Phụ nữ có triệu chứng cường androgen quan trọng.

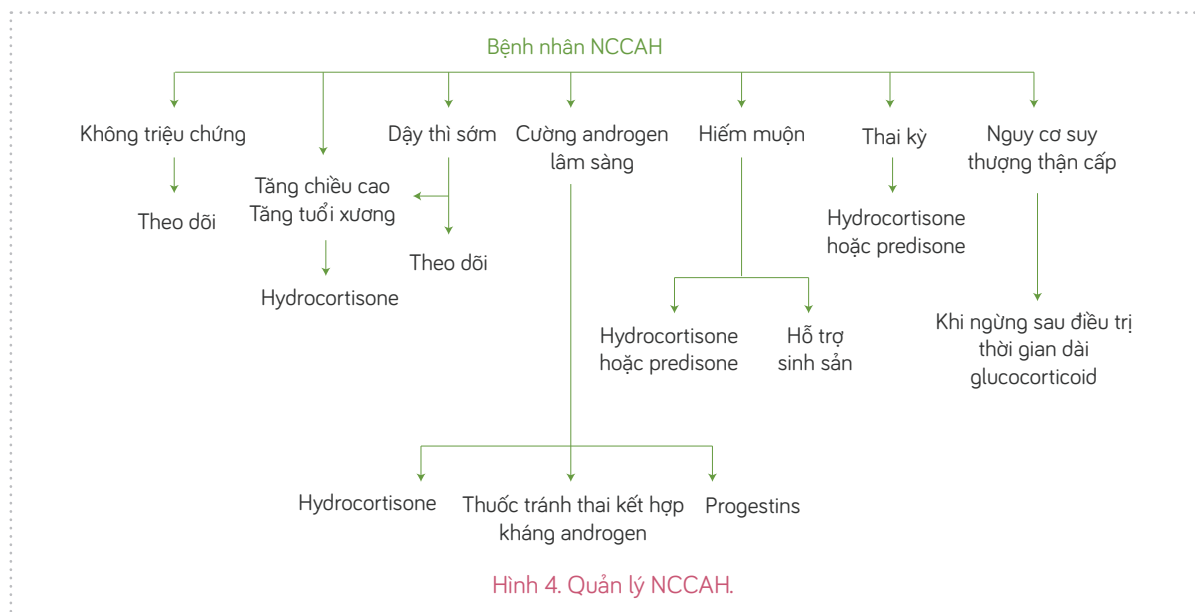
Phụ nữ hiếm muộn hoặc có tiền căn sảy thai: phụ nữ NCCAH tăng nguy cơ sảy thai tự nhiên với tỷ lệ có thể lên đến 25% các thai kỳ. Điều trị glucocorticoid có thể giảm nguy cơ này. Khuyến cáo sử dụng glucocorticoid không qua được nhau thai: hydrocortisone, prednisolone. Khuyến cáo không sử dụng glucocorticoid qua được nhau thai như dexamethasone. Khi mang thai mà đang sử dụng glucocorticoid, khuyến cáo duy trì liều glucocorticoid đang được sử dụng trước khi mang thai và việc điều chỉnh liều tùy thuộc triệu chứng. Cần lưu ý tầm soát đái tháo đường thai kỳ sớm.

Phụ nữ không triệu chứng, không dự định mang thai: không điều trị glucocorticoid.

Lưu ý khi điều trị glucocorticoid^[5]

Bệnh nhân đang điều trị glucocorticoid, cần tăng liều glucocorticoid khi sốt (> 38,5°C), viêm dạ dày ruột có mất nước, phẫu thuật lớn kèm gây mê và chấn thương nặng.

Bệnh nhân đang điều trị glucocorticoid, khuyên luôn luôn mang vòng tay hoặc thẻ y



Hình 4. Quản lý NCCAH.

tế nhận dạng “Suy thượng thận”.

Giáo dục bệnh nhân và người thân phòng ngừa suy thượng thận cấp.

Sử dụng hydrocortisone liều stress với phẫu thuật lớn, chấn thương hoặc khi sinh con chỉ khi đáp ứng cortisol sau nghiệm pháp kích thích Cosyntropin < 14 – 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ hoặc ức chế thượng thận ngoại sinh.

Bảng 3. Hướng dẫn quản lý NCCAH liên quan đến thai kỳ^[4].

Giai đoạn	Hướng dẫn
Trước khi mang thai	<ul style="list-style-type: none"> – Bổ sung vitamin chứa acid folic để bảo vệ ống thần kinh. – Điều trị glucocorticoid cho phụ nữ hiếm muộn hoặc có tiền căn sảy thai: prednisone 4 – 5 mg/ngày, tăng đến liều 7,5 mg/ngày khi cần thiết để khôi phục phóng noãn. – Thực hiện xét nghiệm di truyền cho người chồng. – Liên hệ chuyên gia Nội tiết sinh sản và Hiếm muộn khi cần.
Tam cá nguyệt 1	<ul style="list-style-type: none"> – Xét nghiệm tiền sản như thường quy. – Đánh giá đái tháo đường thai kỳ sớm. – Tiếp tục glucocorticoid nếu đã điều trị trước khi mang thai. – Thực hiện xét nghiệm di truyền cho người chồng nếu chưa thực hiện. – Cân nhắc: NIPT hoặc sinh thiết gai nhau (thai 10–13 tuần).
Tam cá nguyệt 2	<ul style="list-style-type: none"> – Xét nghiệm trong tam cá nguyệt 2 như thường quy. – Tiếp tục glucocorticoid. – Đánh giá đái tháo đường thai kỳ nếu chưa được thực hiện trong 3 tháng đầu thai kỳ. – Cân nhắc: chọc ối (thai 15–20 tuần). – Theo dõi cơn suy thượng thận cấp nếu đang điều trị Glucocorticoid.
Tam cá nguyệt 3	<ul style="list-style-type: none"> – Xét nghiệm như thường quy, lặp lại kiểm tra đường huyết nếu trước đó bình thường. – Tiếp tục glucocorticoid. – Đánh giá tăng trưởng của thai nhi và theo dõi thai nhi.
Khi chuyển dạ	<ul style="list-style-type: none"> – Liều steroid stress nếu đang điều trị glucocorticoid trong thai kỳ.
Hậu sản	<ul style="list-style-type: none"> – Ngưng glucocorticoid. – Theo dõi nhiễm trùng và lành vết thương – Thảo luận các lựa chọn về biện pháp kế hoạch hóa gia đình.

Duy trì chỉ số khối cơ thể trong giới hạn bình thường để giảm nguy cơ hội chứng chuyển hóa.

Tầm soát mật độ xương nếu điều trị glucocorticoid lâu dài hoặc bệnh nhân có gãy xương không do chấn thương.

Bảng 3 sẽ thể hiện hướng dẫn quản lý NCCAH liên quan đến thai kỳ.

KẾT LUẬN

Tăng sản thượng thận bẩm sinh không điển hình và hội chứng buồng trứng đa nang có những đặc điểm lâm sàng tương tự với cường androgen, rối loạn kinh nguyệt và buồng trứng dạng đa nang. Mặc dù hội chứng buồng trứng đa nang thường gặp hơn ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, NCCAH cũng cần được loại trừ bằng cách đo nồng độ 17 – OHP trong pha nang noãn.

Chẩn đoán NCCAH sớm và điều trị khi có chỉ định có ảnh hưởng tích cực lên sức khỏe và chất lượng cuộc sống. Glucocorticoid giúp cải thiện triệu chứng cường androgen và khả năng sinh sản, nhưng cũng có những tác động bất lợi. Do đó, cần cân nhắc chỉ định, theo dõi hiệu quả cũng như tác dụng phụ của thuốc trong quá trình điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Claahsen – van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital adrenal hyperplasia – current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. *Endocr Rev* (2022)
2. Nordenström, Anna, and Henrik Falhammar. "Management of endocrine disease: diagnosis and management of the patient with non – classic CAH due to 21 – hydroxylase deficiency." *European journal of endocrinology* 180.3 (2019): R127 – R145.
3. Witchel SF. Congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 2017 30 520–534. (<https://doi.org/10.1016/j.jpag.2017.04.001>)
4. Maher, Jacqueline Yano, Veronica Gomez – Lobo, and Deborah P. Merke. "The management of congenital adrenal hyperplasia during preconception, pregnancy, and postpartum." *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 24.1 (2023): 71 – 83.
5. Speiser, Phyllis W., et al. "Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21 – hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 103.11 (2018): 4043 – 4088.
6. Papadakis, Georgios, et al. "Polycystic ovary syndrome and NC – CAH: distinct characteristics and common findings. A systematic review." *Frontiers in endocrinology* 10 (2019): 388.
7. Carmina, Enrico, et al. "Non – classic congenital adrenal hyperplasia due to 21 – hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women." *Human reproduction update* 23.5 (2017): 580 – 599.