

# ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ NHẬN XÉT ĐIỀU TRỊ BỆNH U TUYẾN YÊN CÓ TĂNG TIẾT PROLACTIN Ở PHỤ NỮ RỐI LOẠN KINH NGUYỆT

Phạm Thị Thu Huyền<sup>(1)</sup>, Lê Thị Thanh Vân<sup>(2)</sup>, Đình Quốc Hưng<sup>(3)</sup>

(1) Bệnh viện Phú Thọ, (2) Trường Đại học Y Hà Nội, (3) Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

## Tóm tắt

**Mục tiêu nghiên cứu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng và đánh giá điều trị bệnh u tuyến yên có tăng tiết prolactin ở phụ nữ rối loạn kinh nguyệt. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Tiến cứu mô tả 45 phụ nữ rối loạn kinh nguyệt điều trị tại phòng khám bệnh viện PSTW. **Kết quả:** Tuổi trung bình đối tượng nghiên cứu là 29,53±6,65, có chu kỳ kinh nguyệt không đều, chủ yếu kinh thưa trên 35 ngày 64,4%, vô kinh thứ phát 20%. Tỷ lệ vô sinh nguyên phát 67,7%. Tiết sữa 35,6%, đau đầu 26,7%, nhìn mờ 8,9%. 45 bệnh nhân (33,3%) có đầy đủ 3 triệu chứng kinh thưa, vô kinh tiết sữa. Nồng độ prolactin trong máu cao trên 2000- 4000mUI/l chiếm 37,8%, trên 4000mUI/l 33,3%, nồng độ prolactin cao nhất 46600mUI/l. Mỗi tương quan giữa nồng độ prolactin trong máu >4000mUI/l với triệu chứng vô kinh thứ phát ( $\chi^2$  là 6,43,  $p=0,011$ ), với tiết sữa ( $\chi^2$  là 11,65  $p=0,001$ ), MRI phát hiện u nhỏ tuyến yên 91,1%, u lớn 2,2%, u tuyến yên chảy máu 6,7%. 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:** Khi có triệu chứng lâm sàng vô kinh tiết sữa, phải định lượng prolactin và chụp MRI tuyến yên để chẩn đoán u tuyến yên có tăng tiết prolactin. 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:** U tuyến yên, prolactin Dostinex, phẫu thuật nội soi.

## Abstract

**CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTIC OF PITUITARY TUMEURS AND EVALUATION OF TREATMENT OF PITUITARY TUMEURS WITH INCREASED SECRETION OF PROLACTIN ON THE MENSTRUAL DISORDER WOMEN**

**Research objectives:** description des cliniques and paracliniques caractéristiques de tumeurs pituitaires et évaluation du traitement de tumeurs pituitaires avec une sécrétion accrue de prolactine sur les femmes atteintes d'un trouble menstruel. **Research method:** Prospective descriptive study on 45 women with pituitary tumors with increased secretion of prolactin. **Results:** The average age of research subjects is 29,53±6,65, menstrual disorder, almost sparse menstrual, with 64,4% over 35 days, 20% secondary amenorrhea. 67,7% primary infertility, 35,6% lactorrhea, 27,6% headache, 8,9% blurred vision. 15 women (33,3%) have all three symptoms: sparse menstrual, secondary infertility & lactorrhea. The concentration of prolactin in serum from 2000 to 4000 UI/l is 37,8%, over 4000UI/l is 33,3%. The maximum concentration of prolactin in serum is 46600IU/l. The relationship between the concentration of prolactin > 4000IU/l and secondary amenorrhea is  $\chi^2 = 6,43, p=0,011$ , and with lactorrhea is  $\chi^2 = 11,65 p=0,001$ . The detection of small tumour by MRI is 91,1%, bigger tumour is 2,2% and had bleeding signs in tumour is 6,7%. 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: lactorrhea (93,7%) regular menstruation (86,2%), with high concentration of prolactin, 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:** Women had clinical symptoms of amenorrhea with galactorrhea have to make the dosage of prolactin, and MRI of pituitary gland pour detection of galactorrhea and pituitary tumour. Almost of women had small pituitary tumour ( $d < 10mm$ ) with increased secretion of prolactin have been treated by medical method. Surgical treatment had been used only if medical method is not successful or had hemorrhage in the tumour, or having symptoms of tamponade.

**Key words:** pituitary tumors, prolactin Dostinex, laparoscopic

## 1. Đặt vấn đề

Tăng prolactin máu là một rối loạn nội tiết thường gặp của vùng hạ đồi tuyến yên. U tuyến yên chiếm 15-20% u nội sọ, đứng hàng thứ 3 sau u thần kinh đệm và u màng não. U tuyến yên tăng tiết prolactin (prolactinomas) chiếm 45% u tuyến yên. Hàng năm có 6-10 trường hợp/1000000 người mắc mới, hay gặp ở nữ nhiều hơn nam, trong độ tuổi 20-30. Xét nghiệm prolactin máu thường rất cao.

U tuyến yên tăng tiết prolactin thường gây rối loạn phóng noãn, rối loạn kinh nguyệt, vô kinh tiết sữa, gây vô sinh vì vậy bệnh được quan tâm trong điều trị phụ khoa và đặc biệt vô sinh. Chẩn đoán u tuyến yên, tăng tiết prolactin dựa vào triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng định lượng prolactin máu và chụp hố yên.

Vì vậy chúng tôi nghiên cứu đề tài này với mục đích mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá điều trị bệnh nhân u tuyến yên tăng tiết prolactin, giúp cho các bác sĩ phụ khoa có thể chẩn đoán sớm và đưa ra hướng điều trị phù hợp.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Những phụ nữ được khám tại phòng khám phụ khoa BV PSTW và phòng khám phẫu thuật thần kinh BV Việt Đức đủ các tiêu chuẩn chẩn đoán u tuyến yên tăng tiết prolactin, đầy đủ triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm prolactin, chụp cộng hưởng từ chẩn đoán. Loại trừ tất cả phụ nữ có thai, cho con bú, đang sử dụng thuốc gây tăng nồng độ prolactin trong máu.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu mô tả trong thời gian 1 năm từ tháng 8/2012 đến tháng 8/2013.

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

## 3. Kết quả nghiên cứu

Trong 1 năm chúng tôi nghiên cứu được 45 bệnh nhân u tuyến yên có tăng tiết prolactin có những đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng như sau:

Tuổi trung bình  $29,53 \pm 6,65$  tuổi.

**Bảng 1.** Đặc điểm về tuổi

Tuổi	n	Tỷ lệ
≤ 20	1	2,2
21-30	26	57,8
31-39	15	33,3
≥ 40	3	6,7
TS	45	100

**Bảng 2.** Lý do bệnh nhân đến khám bệnh và tần suất xuất hiện các triệu chứng

Lý do khám	n	Tỷ lệ (%)	Tần suất xuất hiện các triệu chứng (%)
Vô sinh	30	66,7	75,6
Vô kinh thứ phát	9	20	64,4
Kinh thưa	1	2,2	64,4
Tiết sữa	4	8,9	35,6
Đau đầu	1	2,2	26,7
Nhìn mờ			8,9

Lý do chính khiến bệnh nhân đến BV khám là do vô sinh 66,7% và vô kinh thứ phát 20%.

**Bảng 3.** Nồng độ prolactin trong máu

Nồng độ prolactin (mUI/l)	n	Tỷ lệ (%)
<2000	13	28,9
2000-4000	17	37,8
>4000	15	33,3

Nồng độ prolactin trung bình  $5088 \pm 9333,99$  mUI/l, cao nhất 46600mUI/l và thấp nhất là 600mUI/L.

**Bảng 4.** Liên quan nồng độ prolactin với triệu chứng lâm sàng

Nồng độ prolactin	<4000	>4000	Tổng
Vô kinh thứ phát			$\chi^2=6,43$ P=0,011,
Có	15	14	29
Không	15	1	16
Tiết sữa			$\chi^2=11,65$ P=0,001
Có	5	11	16
Không	25	4	29
Tổng	30	15	45

Có sự khác biệt giữa 2 nhóm nồng độ prolactin với triệu chứng vô kinh thứ phát cũng như dấu hiệu tiết sữa có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

**Bảng 5.** Kết quả chụp MRI

Kết quả	n	Tỷ lệ %
Microadenoma	41	91,1
Macroadenoma	1	2,2
U tuyến yên chảy máu	3	6,7

Microadenoma chiếm đa số 91,1%, 3 bệnh nhân có u tuyến yên chảy máu

**Bảng 6.** 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

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 7.** 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%.

**Bảng 8.** Cải thiện prolactin

Nồng độ Prolactin	Trước điều trị	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng
<4000mUI/L	30		
- Giảm		16(53,3%)	0
- Trở về bình thường		15 (46,7%)	30(100%)
>4000mUI/L	15		
- Giảm		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

Giá trị trung bình su điều trị 1 tháng và 3 tháng giảm rõ rệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 9.** 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	

Sau điều trị 7/34 (20,6%) có thai. Có 2 trường hợp có thai nhưng bị sẩy thai tuần thứ 6, tại thời điểm bắt đầu mang thai prolactin vẫn cao trên 2000mUI/L.

## 4. Bàn luận

### 4.1. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu này tuổi trung bình của bệnh nhân là  $29,5 \pm 6,65$  tuổi phù hợp với các nghiên cứu trong nước Nguyễn Đức Anh [1] 33,9 tuổi và nước ngoài Primeau [2]. Khi prolactin tăng cao gây tăng hoạt tính Dopaminergic ở vùng hạ đồi nhằm ức chế sự chế tiết prolactin, ức chế luôn các GnRH làm FSH, LH thấp không đủ kích thích phóng noãn, gây vô sinh (55,6%), vô kinh thứ phát.

Tiết sữa và vô sinh với những dạng khác nhau như vô kinh không có tiết sữa (15%), tiết sữa đơn độc. Khi có cả 2 dấu hiệu trên 2/3 bệnh nhân có tăng prolactin và 1/3 gặp u tuyến yên. Trong nghiên cứu này 35,6% bệnh nhân có tiết sữa, 26,7% bệnh nhân có dấu hiệu đau đầu đây là dấu hiệu của hội chứng tăng áp lực nội sọ (đau đầu, nhìn mờ, nhìn đôi, buồn nôn, nôn).

### 4.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Định lượng prolactin trong máu của 45 bệnh nhân nồng độ thấp nhất là 600mUI/L, cao nhất là 46600mUI/L, trung bình là  $5088 \pm 9333,99$ mUI/L, 15

bệnh nhân có prolactin trên 4000mUI/L. Theo Biller Bm khi nồng độ prolactin trên 4000 mUI/L có liên quan mật thiết với tần suất xuất hiện triệu chứng vô kinh thứ phát và tiết sữa, đồng thời có giá trị gợi ý chẩn đoán u tuyến yên tăng tiết prolactin (41,4%). Nghiên cứu của chúng tôi là 33,3%. Nồng độ prolactin trên 2000 mUI/L chiếm 71,1%, phù hợp với kết quả của Pietro Mortini [3] là 69,3%, Nguyễn Thanh Xuân [4] là 65,9%.

Chụp cộng hưởng từ cho phép xác định đúng khối u, sự xâm lấn khối u. Trong nghiên cứu này 91,1% phát hiện được khối u nhỏ <10mm, chỉ có 1 bệnh nhân u trên 1cm, và 3 u tuyến yên chảy máu. Điều này chứng tỏ u tuyến yên có tăng tiết prolactin thường gây triệu chứng lâm sàng vô kinh tiết sữa nên bệnh nhân đến khám sớm và phát hiện sớm.

### 4.3. Đặc điểm chẩn đoán u tuyến yên có tăng tiết prolactin

Theo y văn chẩn đoán u tuyến yên có tăng tiết prolactin phải dựa vào triệu chứng lâm sàng gồm 2 hội chứng rối loạn nội tiết và hội chứng chèn ép khi khối u lớn >10mm [3]. Khi nồng độ prolactin tăng cao trên 600mUI/L phải cho chụp cộng hưởng từ để tìm khối u tuyến yên có tăng tiết prolactin, chụp cộng hưởng từ là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán. Có một số bất cập trong chẩn đoán như sau: với những bệnh nhân có rối loạn nội tiết như vô kinh, kinh thưa, vô sinh các bác sĩ bỏ qua xét nghiệm prolactin mà điều trị luôn thuốc nội tiết gây kinh nguyệt hay kích thích phóng noãn trong điều trị vô sinh nên thời gian khám và điều trị kéo dài, không hiệu quả.

### 4.4. Điều trị nội khoa

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 [4,5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi điều trị nội khoa là chủ yếu (100%), trong đó 77,8% dùng Cabergoline (Dostinex®). 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%).

### 4.5. Điều trị ngoại khoa

Chỉ định phẫu thuật khi khối u không đáp ứng với thuốc. Mục đích của phẫu thuật là giảm kích thước khối u, giảm lượng prolactin trong máu, giảm triệu chứng lâm sàng [2,5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 5 trường hợp được mổ nội soi. Có 3 bệnh nhân u tuyến yên chảy máu, 1 bệnh nhân 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.

#### 4.6. Kết quả điều trị

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. 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.

Nồng độ prolactin được cải thiện đáng kể, giá trị trung bình nồng độ prolactine 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.

Khi nồng độ prolactine 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 thai đang phát triển bình thường, 2 trường hợp bị sảy thai 6 tuần là trường hợp nồng độ prolactin vẫn còn cao  $>2000\text{mUI/l}$ . 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 prolactine, thai phát triển khó khăn để có nguy cơ xảy thai và thai lưu.

### 5. Kết luận

Sau khi nghiên cứu 45 bệnh nhân được chẩn đoán u tuyến yên có tăng tiết prolactin chúng tôi rút được một số nhận xét sau:

- Bệnh u tuyến yên có tăng tiết prolactin được phát hiện ở tuổi sinh đẻ từ 21-39 tuổi chiếm 91,1%.

- Lý do đến khám vì vô sinh cao 66,7%. Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất là vô kinh thứ phát (64,4%), tiết sữa 35,6%. Khi nồng độ prolactin trên  $4000\text{mUI/l}$ , đa số trường hợp đều có biểu hiện vô kinh thứ phát và tiết sữa.

- Chẩn đoán u tuyến yên tăng tiết prolactin thường được chẩn đoán sớm 91,1% là u nhỏ  $<10\text{mm}$  nhờ chụp cộng hưởng từ, một tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán chính xác u tuyến yên.

- Điều trị nội khoa là phương pháp 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 prolactine trở về bình thường 93,3% với nồng độ trung bình là  $271,18 \pm 365,1\text{mUI/l}$ .

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

### Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Đức Anh. Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả phẫu thuật u tuyến yên tăng tiết prolactine. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, trường ĐHYHN. 2012.

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

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

4. Nguyễn thanh Xuân và CS. Kết quả điều trị phẫu thuật u tuyến yên thể tăng tiết prolactine tại bệnh viện Việt Đức. Y học thực hành. 2012; 1 (804).

5. Annamaria Colao. The prolactinoma. Clinical endocrinology & Metabolism. 2009; 23, pp575-596.

6. Nguyễn Thị Ngọc Phương. Hội chứng tăng prolactin máu, nội tiết sinh sản, ĐHYD thành phố Hồ Chí Minh. 2011; tr 79-94.

7. Biller Bm. Diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. J Reprod. 1999; Med, 44, tr 1095-1099.

8. Brigitte Delmer. Adénomes à prolactine: diagnostic et prise en charge. La presse Medicale. 2008; pp.117-124.