

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ VÔ KINH TUỔI VỊ THÀNH NIÊN

Phạm Chí Kông

Bệnh viện Phụ Sản Nhi Đà Nẵng

1. Đại cương

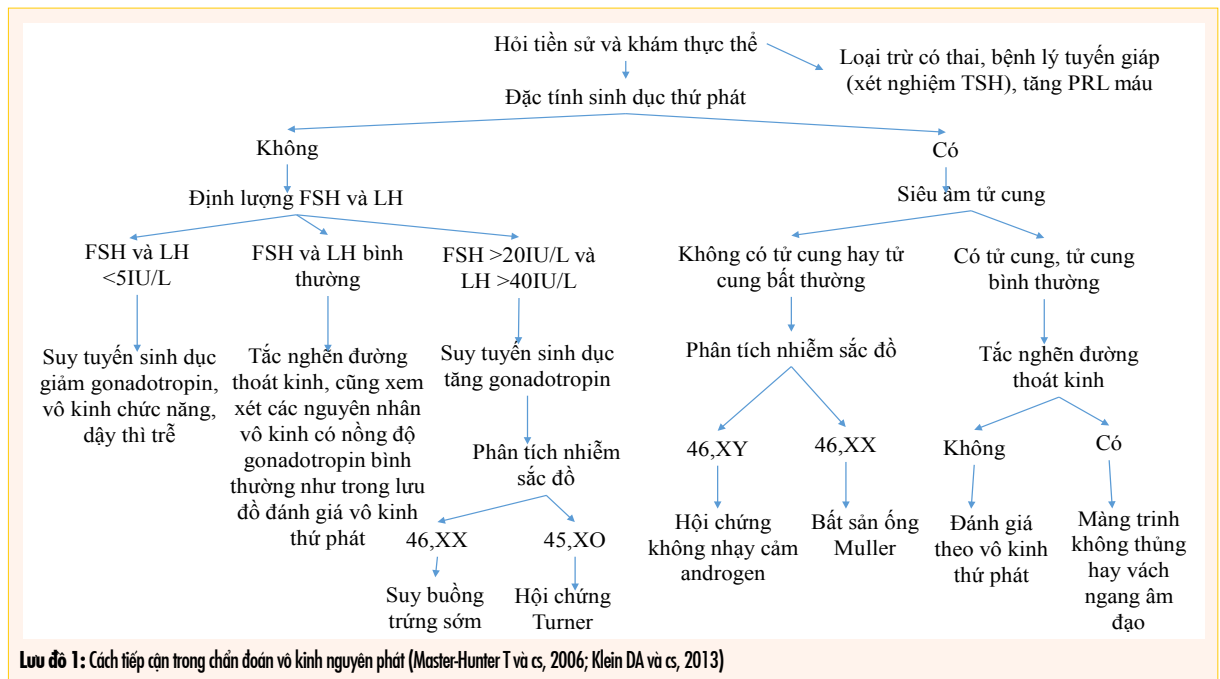
Tuổi vị thành niên là lứa tuổi từ 13-19 tuổi, có nhiều thay đổi lớn về tinh thần và thân thể. Ở nữ giới, việc có kinh lần đầu là thay đổi đáng kể nhất ở độ tuổi này. Tại các quốc gia phát triển, tuổi hành kinh lần đầu thường là 12-13 tuổi. Tuổi hành kinh lần đầu tiên có khuynh hướng giảm từ những năm đầu của thế kỷ 19, nhưng bắt đầu từ năm 1950, tuổi hành kinh lần đầu tiên vẫn còn tương đối ổn định. Ngày nay, tuổi trung bình hành kinh lần đầu tiên là 12,43 tuổi. Sự phát triển tuyến vú đánh dấu giai đoạn bắt đầu có những thay đổi về mặt thân thể và thường xảy ra trước hành kinh lần đầu trung bình 2,7 năm ở trẻ da đen và 2,5 năm ở trẻ da trắng. Sự phát triển của vú vào thời điểm có kinh lần đầu tiên phần lớn ở giai đoạn Tanner IV và hiếm khi ở giai đoạn III (Deligeoroglou E và cs, 2010).

Vô kinh là lý do thường gặp khiến các trẻ vị thành niên đến gặp các bác sĩ chăm sóc sức khỏe ban đầu hay bác sĩ phụ khoa. Vô kinh thường được phân thành vô kinh nguyên phát và vô kinh thứ phát. Vô kinh nguyên phát là tình trạng (1) không có kinh nguyệt ở độ tuổi 16 dù các đặc điểm sinh dục thứ phát phát triển bình thường hoặc (2) không có kinh và không có

sự phát triển các đặc tính sinh dục thứ phát ở độ tuổi 13. Đối với nhóm (2), thuật ngữ "Dậy thì muộn" là phù hợp hơn. Vô kinh thứ phát được xác định khi bệnh nhân đã từng có kinh nhưng vòng kinh không đều và sau đó mất kinh từ 06 tháng trở lên. Nếu bệnh nhân có các chu kỳ kinh trước đó đều, vô kinh thứ phát được xác định khi bệnh nhân không có kinh trong vòng 03 tháng liên tiếp (Gray SH, 2013). Các nghiên cứu cho thấy 3-8% phụ nữ trẻ ở lứa tuổi 13-24 bị vô kinh thứ phát (Miller RJ và cs, 2009).

2. Đánh giá bệnh nhân tuổi vị thành niên bị vô kinh

Ủy Ban thực hành của Hội Y học sinh sản Hoa Kỳ cho rằng do tuổi có kinh lần đầu có khuynh hướng sớm hơn nên cần phải có sự thăm khám cho các bệnh nhân tuổi vị thành niên bị vô kinh nguyên phát mà các đặc tính sinh dục thứ phát phát triển bình thường vào lứa tuổi 15 (trên độ tuổi trung bình 13 hai độ lệch chuẩn). Ngoài ra, cũng cần bắt đầu thăm khám cho những trẻ có sự phát triển tuyến vú lúc 10 tuổi nhưng 05 năm sau vẫn chưa có kinh lần đầu và những trẻ vô kinh và không có sự phát triển đặc tính sinh dục



Lưu đồ 1: Cách tiếp cận trong chẩn đoán vô kinh nguyên phát (Master-Hunter T và cs, 2006; Klein DA và cs, 2013)

phụ vào lứa tuổi 13 (trên độ tuổi trung bình hai độ lệch chuẩn) (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008).

Có rất nhiều lưu đồ hướng dẫn đánh giá và chẩn đoán vô kinh. Lưu đồ 1 và 2 là một trong số các lưu đồ hướng dẫn đánh giá bệnh nhân vô kinh nguyên phát và thứ phát (Master-Hunter T và cs, 2006; Klein DA và cs, 2013).

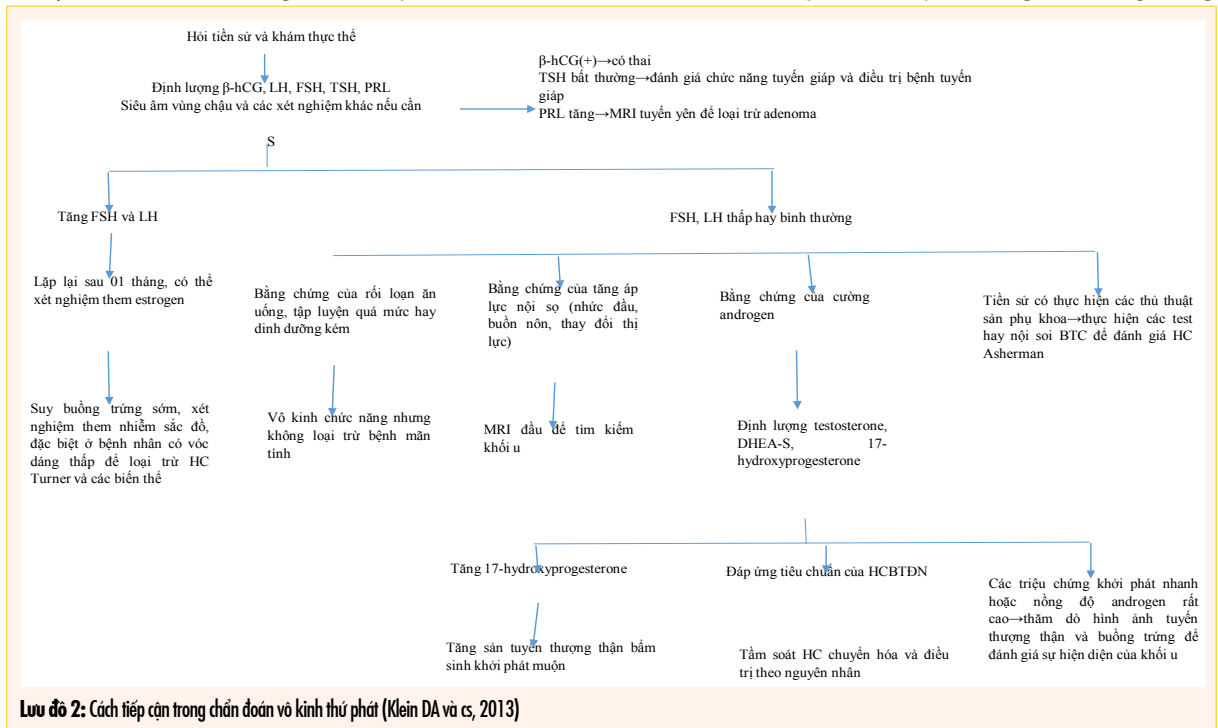
Hỏi bệnh sử một cách chi tiết đóng vai trò quan trọng trong quá trình thăm khám, bao gồm tiền sử bệnh lý nội khoa của gia đình, tuổi có kinh lần đầu của mẹ bệnh nhân. Ngoài các thông tin về tiền sử bệnh lý nội ngoại khoa, cần khai thác thêm về các bệnh lý toàn thân có thể gây vô kinh. Cần ghi nhận các thời điểm xảy ra các thời điểm quan trọng liên quan đến dậy thì như tuổi bắt đầu phát triển tuyến vú, tuổi có lông mu, tuổi có kinh lần đầu tiên. Các thông tin về tiền sử kinh nguyệt như thời gian trung bình của chu kỳ kinh, thời gian của chu kỳ dài nhất, số ngày hành kinh và ngày đầu tiên của kỳ kinh cuối. Cần hỏi bệnh nhân đã có quan hệ tình dục hay chưa và thời gian của lần quan hệ cuối. Cũng cần hỏi thêm về tiền sử thai nghén như sẩy thai tự nhiên, phá thai nội khoa, ngoại khoa. Hỏi về việc sử dụng các thuốc được kê đơn và các thực phẩm bổ sung không kê đơn. Ngoài ra, cần ghi nhận các thông tin về việc sử dụng hay lạm dụng các chất hay thuốc trái phép. Bên cạnh đó, cần chú ý đến các hoạt động và thói quen thể dục của

bệnh nhân và tầm soát các hành vi rối loạn ăn uống như ăn kiêng, ăn uống quá độ (Nathan M và cs, 2013).

Ở các bệnh nhân vô kinh nguyên phát, sự hiện diện của các đặc tính sinh dục phụ là dấu hiệu quan trọng, chứng tỏ các steroid sinh dục đã được thành lập và lưu hành trong tuần hoàn. Trong quá trình khám thực thể, cần tìm kiếm các dấu hiệu hay các triệu chứng của các bệnh toàn thân.

Ở các bệnh nhân vô kinh nguyên phát và không có đặc tính sinh dục thứ phát, nên định lượng FSH và LH. Sự gia tăng nồng độ gonadotropin cho thấy nguyên nhân của dậy thì trễ nằm ở tuyến sinh dục, trong khi đó nồng độ FSH và LH thấp hay bình thường cho thấy dậy thì trễ bản chất, rối loạn chức năng tuyến yên hay rối loạn ở vùng dưới đồi (thường do rối loạn ăn uống hay bệnh toàn thân mãn tính). Bước tiếp theo trong việc đánh giá bệnh nhân dậy thì muộn có nồng độ gonadotropin tăng bao gồm siêu âm vùng chậu (có hay không có nang noãn ở buồng trứng, độ dày nội mạc tử cung), phân tích nhiễm sắc thể góp phần chẩn đoán phân biệt giữa suy buồng trứng, bất sản tuyến sinh dục, hội chứng Turner và hội chứng không nhạy cảm androgen bởi vì đây là những nguyên nhân thường gặp nhất của vô kinh nguyên phát có bất thường nhiễm sắc thể.

Tất cả các bệnh nhân vô kinh có quá trình phát triển dậy thì bình thường và vô kinh nguyên phát nên nên được khám phụ khoa qua đường trực tràng-bụng



và siêu âm vùng chậu để loại trừ bất thường bẩm sinh của đường thoát kinh nguyệt. Dấu hiệu đau bụng có tính chu kỳ và ngày càng tăng ở bệnh nhân vô kinh nguyên phát cũng là một chỉ định cho việc đánh giá sự tắc nghẽn đường thoát kinh. Sau khi loại trừ khả năng dị dạng bẩm sinh đường sinh dục ở các bé gái vị thành niên bị vô kinh mà có quá trình phát triển dậy thì bình thường, cần phải đánh giá thêm theo lưu đồ đánh giá một bệnh nhân vô kinh thứ phát.

Đối với bệnh nhân vô kinh thứ phát, cần loại trừ khả năng có thai và tiếp theo là tìm các dấu hiệu của cường androgen trên lâm sàng như mụn trứng cá, rậm lông, giọng nói trầm, âm vật to. Trong trường hợp có dấu hiệu cường androgen trên lâm sàng, nên định lượng FSH, LH, testosterone và dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S). Sự gia tăng mức độ nhẹ đến trung bình nồng độ testosterone và tỉ lệ LH/FSH thường gợi ý đến hội chứng buồng trứng đa nang. Nếu nồng độ DHEA-S từ 5-700mg/dL, cần phải đánh giá thêm chức năng tuyến thượng thận bằng cách định lượng 17OH-progesterone. Nếu nồng độ DHEA-S >700mg/dL, nguyên nhân của tình trạng tăng androgen là tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh dạng khởi phát muộn. Ở các bệnh nhân vô kinh thứ phát có nồng độ androgen bình thường, mặc dù có các dấu hiệu cường androgen trên lâm sàng, cũng nên thực hiện chứng nghiệm progesterone để đánh giá nồng độ estrogen trong tuần hoàn và tác động của chúng lên chức năng nội mạc tử cung.

Trong trường hợp vô kinh thứ phát và không có dấu hiệu của cường androgen trên lâm sàng, cần định lượng FSH, LH, TSH và prolactin (PRL) bởi vì vô kinh có thể do rối loạn chức năng tuyến giáp hay tăng prolactin máu. Nếu nồng độ TSH cao hay thấp hơn giá trị bình thường thì vô kinh thứ phát là do bệnh lý tuyến giáp. Nếu nồng độ prolactin cao, cần phải đánh giá thêm. Nếu nồng độ FSH và LH tăng cao trong nhiều lần định lượng liên tiếp và nồng độ TSH, PRL bình thường thì nguyên nhân của vô kinh thứ phát có thể là suy buồng trứng. Trong trường hợp nồng độ của tất cả các hormone trên bình thường, nên thực hiện chứng nghiệm progesterone và nếu bệnh nhân không có kinh sau test, cần thực hiện chứng nghiệm estrogen-progesterone để đảm bảo chức năng nội mạc tử cung bình thường (Deligeoroglou E và cs, 2010).

3. Các nguyên nhân của vô kinh

Mặc dù có rất nhiều nguyên nhân gây ra vô kinh, nhưng đa số các trường hợp thuộc 04 nhóm: buồng trứng đa nang, vô kinh do vùng dưới đồi, tăng PRL

Bảng 1. Các rối loạn nội tiết khác gây vô kinh

Tuyến thượng thận
Tăng sản tuyến thượng thận khởi phát ở tuổi trưởng thành
Hội chứng Cushing
Tuyến giáp
Suy giáp
Cường giáp
Khởi u buồng trứng
Khởi u tế bào vỏ-hạt
U thanh dịch

máu và suy buồng trứng. Tổ chức Y tế thế giới đã tóm tắt các nguyên nhân của vô kinh: (1) nhóm 1: không có bằng chứng của sự sản xuất estrogen nội sinh, nồng độ FSH thấp hay bình thường, nồng độ PRL bình thường và không có bằng chứng của tổn thương vùng dưới đồi-tuyến yên; (2) nhóm 2 liên quan với tăng sản xuất estrogen, nồng độ FSH và PRL bình thường và (3) nhóm 3 liên quan với tăng nồng độ FSH, cho thấy tình trạng suy tuyến sinh dục (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008).

Theo Ủy Ban thực hành của Hội Y học sinh sản Hoa Kỳ, các nguyên nhân của vô kinh gồm (không bao gồm các rối loạn mơ hồ giới tính bẩm sinh) (1) Các khiếm khuyết giải phẫu của đường thoát kinh, (2) suy tuyến sinh dục nguyên phát, (3) nguyên nhân ở vùng dưới đồi, (4) nguyên nhân ở tuyến yên, (5) các rối loạn tuyến nội tiết khác (Bảng 1) và (6) nguyên nhân kết hợp (Deligeoroglou E và cs, 2010).

4. Các nguyên nhân vô kinh thường gặp nhất ở tuổi vị thành niên

Bất thường giải phẫu

Các bất thường giải phẫu đường thoát kinh bao gồm bất sản ống Muller (Hội chứng Mayer-Rokitanski-Kuster-Hauser), kháng androgen hoàn toàn (tinh hoàn nữ hóa), dính buồng tử cung (hội chứng Asherman, cực kỳ hiếm gặp ở tuổi vị thành niên), màng trinh không thủng, vách ngang âm đạo, bất sản cổ tử cung, hẹp cổ tử cung (cũng hiếm gặp ở tuổi vị thành niên), bất sản âm đạo và giảm sản hay bất sản nội mạc tử cung bẩm sinh.

Hội chứng Mayer-Rokitanski-Kuster-Hauser

Hội chứng này chiếm tỉ lệ 1/4000-1/10.000 trẻ sơ sinh nữ. Đặc trưng của hội chứng bao gồm không có hay giảm sản các thành phần được biệt hóa từ ống muller (tử cung, cổ tử cung và 2/3 trên âm đạo) ở các trẻ gái có nhiễm sắc đồ XX bình thường, chức năng buồng trứng bình thường và có sự phát triển của dạ dày. Trong trường hợp điển hình, các bệnh nhân này bị vô kinh nguyên phát ở tuổi dậy thì. Trong một số

ít trường hợp bệnh nhân có thể có tử cung sơ khai (rudimentary uterus) với nội mạc tử cung có chức năng và dấu hiệu chính của bệnh nhân lúc đi khám là đau bụng có tính chu kỳ ngày càng tăng. Ngoài ra, đôi khi có thể gặp bệnh nhân đi khám vì lý do không thể giao hợp được. Hội chứng này thường đi kèm bất thường hệ tiết niệu (ví dụ bất sản thận một bên, thận nằm ở vùng chậu, thận hình móng ngựa, thận đôi...), bất thường hệ xương và dị dạng tai giữa và tim (Hayden CJ và cs, 2007).

Ngày nay, không có biện pháp điều trị nào có thể gây ra kinh nguyệt ở các bệnh nhân bị hội chứng này. Việc điều trị bao gồm hỗ trợ tâm lý, tạo hình âm đạo để bệnh nhân có cuộc sống tình dục bình thường. Nếu bệnh nhân có tử cung sơ khai, nội mạc tử cung có chức năng và có triệu chứng đau vùng bụng có chu kỳ hoặc lạc nội mạc tử cung do kinh ngược dòng, có thể chỉ định phẫu thuật cắt bỏ tử cung sơ khai. Hiện nay, biện pháp điều trị duy nhất để các bệnh nhân bị hội chứng này có thể có con là kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm bằng trứng của bệnh nhân.

Đề kháng androgen hoàn toàn

Đề kháng androgen hoàn toàn hay hội chứng không nhạy cảm androgen là một hội chứng hiếm gặp (1/60.000), chiếm 5% trẻ vị thành niên bị vô kinh nguyên phát (Hayden CJ và cs, 2007). Đây là một rối loạn di truyền lặn liên kết nhiễm sắc thể X. Bệnh nhân có nhiễm sắc đồ là 46XY và kiểu hình nữ. Nguyên nhân của rối loạn này là do bất thường ở thụ thể androgen, dẫn đến đề kháng với tác động của testosterone. Sự đề kháng này có thể một phần (bệnh nhân có ít lông nách hay lông mu) hay hoàn toàn (không có lông nách hay lông mu). Cơ quan sinh dục ngoài là nữ với sự phát triển quá mức của môi bé. Bệnh nhân có tinh hoàn do có nhiễm sắc thể Y. Trong quá trình phát triển, tinh hoàn tiết ra chất ức chế ống Muller, vì thế bệnh nhân không có 1/3 trên âm đạo, tử cung và vòi tử cung. Tinh hoàn nằm trong ổ bụng hay ống bẹn. Trong giai đoạn dậy thì, có sự phát triển của tuyến vú do có sự chuyển đổi androgen ngoại vi thành estrogen (Nathan M và cs, 2013).

Việc hỗ trợ tâm lý có vai trò rất quan trọng đối với bệnh nhân bị hội chứng không nhạy cảm androgen bởi vì việc xác định chẩn đoán đã có tác động rất lớn đối với tâm lý của "cô gái". Do nguy cơ ác tính của tinh hoàn lạc chỗ (22%), nên việc cắt bỏ tuyến sinh dục là cần thiết. Thời điểm phù hợp là ở lứa tuổi 20, khi tuyến vú và dáng vóc của bệnh nhân đạt được sự phát triển tối đa. Có thể tạo hình âm đạo như trong trường hợp hội chứng Rokitanski.

Màng trinh không thủng

Đây là nguyên nhân thường gặp nhất của bất thường bẩm sinh đường thoát kinh, chiếm tỉ lệ 1/1000 bé gái (Miller R và cs, 2009). Có thể chẩn đoán bất thường này từ rất sớm, trong những giờ đầu sau sinh bằng khám phụ khoa cẩn thận. Tuy nhiên, điều này hiếm khi thực hiện được. Trong trường hợp điển hình, các bệnh nhân tuổi vị thành niên sẽ có triệu chứng đau bụng có chu kỳ và ngày càng tăng. Khi khám thực thể, có thể phát hiện ứ máu kinh trong âm đạo, trong tử cung hay trong ổ phúc mạc, màng trinh phồng căng. Điều trị bằng cách mở màng trinh (Deligeoroglou E và cs, 2010).

Vách ngăn âm đạo

Bất thường này chiếm tỉ lệ 1/80.000 trẻ gái. Vách ngăn âm đạo có thể hoàn toàn hay không hoàn toàn và có thể nằm ở 1/3 trên, giữa hoặc dưới của âm đạo. Thường gặp vách ngăn âm đạo ở 1/3 trên và giữa (46% và 40%), ít gặp hơn là ở 1/3 dưới (14%). Các bệnh nhân có vách ngăn âm đạo hoàn toàn thường biểu hiện vô kinh hay đau bụng có chu kỳ sau giai đoạn dậy thì. Vách ngăn sẽ ngăn cản dòng chảy ra ngoài của kinh nguyệt, dẫn đến tích tụ máu trong âm đạo, tử cung. Các trường hợp vách ngăn ở cao thì biểu hiện triệu chứng càng sớm bởi vì khoảng âm đạo tích tụ máu nhỏ. Chụp cộng hưởng từ sẽ giúp phân biệt các loại bất thường của ống Muller, giúp xác định vị trí và độ dày của vách ngăn (Miller R và cs, 2009), (Deligeoroglou E và cs, 2010).

Bất sản/Giảm sản cổ tử cung

Bất sản cổ tử cung có thể kèm theo có âm đạo bình thường hay không có âm đạo. Bệnh nhân có biểu hiện vô kinh nguyên phát và đau vùng chậu có chu kỳ tái diễn ở giai đoạn đầu của tuổi vị thành niên. Giảm sản cổ tử cung khi một phần cổ tử cung đã phát triển. Không có đồng thuận trong việc điều trị các bất thường này. Các phương pháp thường được đưa ra là cắt tử cung và tạo hình cổ tử cung. Việc tạo hình cổ tử cung có thể có lợi ở các bệnh nhân bị giảm sản cổ tử cung và có âm đạo bình thường. Đối với những trường hợp bất sản cổ tử cung hoàn toàn, thường chỉ định cắt tử cung (Deligeoroglou E và cs, 2010).

Suy tuyến sinh dục nguyên phát

Suy tuyến sinh dục nguyên phát (hay suy tuyến sinh dục tăng nồng độ hormone hướng sinh dục) là do tuyến sinh dục không sản xuất đủ nồng độ hormone sinh dục để ức chế tiết FSH và LH ở mức bình thường. Suy tuyến sinh dục xảy ra trước dậy thì thường dẫn đến vô kinh nguyên phát và không có đặc tính sinh dục phụ. Trong trường hợp xảy ra sau

Bảng 2. Các nguyên nhân của suy tuyến sinh dục nguyên phát

Giảm sản tuyến sinh dục
Bất thường nhiễm sắc thể
Hội chứng Turner 45, XO
Thế khảm
Nhiễm sắc thể bình thường
Giảm sản đơn thuần tuyến sinh dục
46,XY (hội chứng Swyer)
46,XX
Bất sản tuyến sinh dục
Thiếu hụt enzyme
Thiếu men 17-Hydroxylase
Thiếu men 17,20-Lyase
Thiếu men thơm hóa
Suy buồng trứng sớm
Vô căn
Mắc phải
Hóa trị
Xạ trị
Tăng galactose máu
Hội chứng Glycoprotein type I

dậy thì, bệnh nhân thường bị vô kinh thứ phát. Các nguyên nhân thường gặp nhất của suy tuyến sinh dục là giảm sản tuyến sinh dục và suy buồng trứng sớm, trong khi đó đột biến thụ thể FSH, LH, bất thường enzyme (17- α -hydroxylase, 17,20-lyase và bất thường men thơm hóa) là những nguyên nhân ít gặp hơn. Các nguyên nhân của suy tuyến sinh dục nguyên phát được trình bày trong bảng 2.

Giảm sản tuyến sinh dục

Giảm sản tuyến sinh dục là tình trạng tuyến sinh dục chỉ còn lại một dải nhỏ do bất thường trong quá trình phát triển,. Nghiên cứu nhiễm sắc thể cho thấy bộ nhiễm sắc thể có thể bình thường hay bất thường. Bất thường hay gặp nhất là 45,XO (hội chứng Turner).

Các trường hợp có kiểu gen là XY và suy tuyến sinh dục (hội chứng Swyer) có cơ quan sinh dục ngoài là nữ, tử cung và âm đạo bình thường do không có sự sản xuất của hormone kháng ống Muller và testosterone. Các khối u tuyến sinh dục chiếm 25% bệnh nhân bị hội chứng Swyer. Không giống như hội chứng không nhạy cảm androgen, các tuyến sinh dục này không tiết ra hormone và cần được phẫu thuật cắt bỏ vào thời điểm chẩn đoán (Deligeoroglou E và cs, 2010).

Suy buồng trứng sớm

Đặc trưng của suy buồng trứng sớm bao gồm vô kinh, tăng nồng độ hormone hướng sinh dục và giảm nồng độ estrogen ở các phụ nữ dưới 40 tuổi. Tỷ lệ ước tính là 0,9-1,2% ở tất cả phụ nữ, 10-28% ở bệnh nhân vô kinh nguyên phát và 4-18% ở các trường hợp vô kinh thứ phát. Đa số (90%) các trường hợp không rõ nguyên nhân. Trong những năm qua, thuật ngữ giảm hoạt động buồng trứng sớm (premature ovarian

insufficiency) đã được đề nghị thay thế thuật ngữ suy buồng trứng sớm (premature ovarian failure) bởi vì người ta nhận thấy rằng sự phóng noãn và thậm chí là thai kỳ tự nhiên xảy ra ở một số bệnh nhân sau khi đã được chẩn đoán là suy buồng trứng sớm.

Ở tuổi vị thành niên, nguyên nhân của suy buồng trứng sớm bao gồm do phẫu thuật, hóa trị liệu hay xạ trị, các rối loạn nhiễm sắc thể, chủ yếu liên quan đến nhiễm sắc thể thể X. Có thể xác định hội chứng Turner bằng phân tích nhiễm sắc thể. Một số bệnh tự miễn cũng liên quan đến suy buồng trứng sớm. Trên 20% bệnh nhân có liên quan với bệnh tự miễn và hay gặp nhất là viêm tuyến giáp tự miễn. Các rối loạn khác bao gồm đái đường type 1, suy tuyến thượng thận và suy tuyến cận giáp.

Điều trị suy buồng trứng sớm ở tuổi vị thành niên tập trung vào 03 vấn đề gồm (1) hỗ trợ tâm lý cho bệnh nhân và gia đình, (2) giải quyết các hậu quả do thiếu hụt estrogen và (3) điều trị vô sinh.

Việc chẩn đoán hội chứng này rõ ràng đã gây ra chấn thương tâm lý lớn cho các trẻ vị thành niên. Các cô gái trẻ có thể chưa bao giờ được chuẩn bị về mặt tinh cảm để tiếp nhận chẩn đoán như thế, vì vậy cần phải có chuyên gia giàu kinh nghiệm để tư vấn cho các bệnh nhân này. Cảm giác giận dữ, thất vọng, buồn chán, mất cảm giác nữ tính, buồn rầu và trầm cảm thường xuất hiện sau khi bệnh nhân biết được mình bị mắc hội chứng này, vì vậy việc đánh giá các vấn đề tâm lý là điều hoàn toàn cần thiết.

Bước tiếp theo là điều trị các triệu chứng liên quan đến thiếu hụt estrogen như các triệu chứng vận mạch, viêm âm đạo do thiếu dưỡng và giao hợp đau. Các bệnh nhân bị suy buồng trứng sớm cũng có nguy cơ cao bị loãng xương và bệnh tim mạch. Quá trình điều trị bao gồm đưa ra các lời khuyên về dinh dưỡng khỏe mạnh, ngừng hút thuốc lá, tập thể dục hàng ngày. Bổ sung thêm calci và vitamin là điều cần thiết và liều khuyến cáo là 1200mg calcium phối hợp với ít nhất 800IU vitamin D. Liệu pháp thay thế estrogen nên phụ thuộc vào từng cá nhân. Các bệnh nhân trẻ thường cần liều estrogen cao hơn các phụ nữ hậu mãn kinh. Sử dụng miếng dán chứa 100 μ g 17 β -estradiol phối hợp với 10mg medroxyprogesterone acetate trong 12-14 ngày mỗi tháng là liệu trình phù hợp với hầu hết bệnh nhân và cũng sẽ tạo ra chu kỳ kinh nguyệt bình thường.

Ở các trường hợp vị thành niên bị suy buồng trứng sớm, 5-10% có thể có thai tự nhiên sau khi đã được chẩn đoán, vì vậy cần phải tư vấn cho họ biết để sử dụng biện pháp ngừa thai phù hợp. Thụ tinh

Bảng 3. Các nguyên nhân gây vô kinh do vùng dưới đồi

Chức năng
Liên quan đến stress
Liên quan đến dinh dưỡng
Liên quan đến tập luyện
Các rối loạn khác
Thiếu hụt hormone hướng sinh dục đơn thuần
Hội chứng Kallmann
Suy tuyến sinh dục giảm gonadotropin vô căn
Nhiễm trùng (lao, giang mai)
Khối u não
Các bệnh mãn tính

trong ống nghiệm xin trứng là biện pháp điều trị duy nhất hiện nay trong việc điều trị vô sinh cho các bệnh nhân này. Trữ mô buồng trứng trước khi có sự có sự thoái triển hoàn toàn các nang noãn hay trước khi hóa trị liệu có thể là một biện pháp thay thế để điều trị vô sinh ở các bệnh nhân bị suy buồng trứng sớm (Deligeorglou E và cs, 2010).

Nguyên nhân vô kinh do vùng dưới đồi

Các rối loạn vùng dưới đồi có thể gây vô kinh, điều này thường liên quan đến giảm tiết GnRH và là loại vô kinh thường gặp nhất ở tuổi vị thành niên. Các nguyên nhân khác của vô kinh do vùng dưới đồi được tóm tắt trong bảng 3.

Vô kinh chức năng do vùng dưới đồi

Đây là một rối loạn cơ năng, trong đó việc tiết GnRH và LH theo dạng xung bị ảnh hưởng. Nồng độ estrogen, LH và FSH thấp đáng kể nhưng sự đáp ứng của FSH và LH đối với kích thích của GnRH vẫn còn được bảo tồn. Vô kinh chức năng do vùng dưới đồi có thể liên quan đến stress, dinh dưỡng và luyện tập. Các rối loạn tiết LH bao gồm hoàn toàn không có xung tiết, tần suất trung bình của xung LH thấp, kiểu xung hình dạng bình thường hay thậm chí tần suất xung cao hơn do sự tương tác giữa tiết GnRH và LH bị phá vỡ. Một số lượng lớn steroid thần kinh và peptide thần kinh như leptin, ghrelin, allopregnanolone và neuropeptide-Y liên quan đến bệnh sinh của vô kinh chức năng do vùng dưới đồi nhưng vẫn chưa rõ ràng về cơ chế phân tử.

Người ta nhận thấy ở các bệnh nhân vô kinh kèm chứng chán ăn, nồng độ leptin giảm một cách đáng kể. Tuy nhiên, nồng độ này có khuynh hướng tăng lên sau khi điều trị và chỉ số khối cơ thể của bệnh nhân trở về bình thường. Ngoài ra, mặc dù có sự tăng cân sau điều trị nhưng nồng độ leptin ở các bệnh nhân vẫn còn vô kinh thấp hơn so với các trường hợp có chu kỳ kinh đều. Ở các trường hợp vô kinh chức năng liên quan đến stress, nồng độ CRH tăng cao và ức chế tiết GnRH theo nhịp xung. Ở các vận động viên-đặc

biệt là các vận động viên ở các môn thể thao sử dụng cơ bắp, việc mất cân bằng kéo dài giữa nguồn năng lượng đưa vào và năng lượng được tiêu thụ, cũng như stress do việc tập luyện có thể dẫn đến rối loạn chức năng vùng dưới đồi. Các bệnh nhân này có tỉ trọng xương thấp hơn so với nhóm chứng, có thể bị loãng xương sau này và tăng nguy cơ gãy xương trong giai đoạn hậu mãn kinh.

Mục tiêu của điều trị vô kinh chức năng do vùng dưới đồi là phục hồi mật độ xương cũng như phục hồi kinh nguyệt bình thường. Điều trị vô kinh chức năng do vùng dưới đồi liên quan đến việc phục hồi dinh dưỡng cũng như giảm cường độ stress và tập luyện. Liệu pháp hormone thay thế không khôi phục được tỉ trọng xương như trong nhóm chứng mà chỉ có thể ngăn ngừa mất xương trong tương lai. Bởi vì mật độ xương thấp là kết quả của cơ chế sinh lý bệnh phức tạp, liên quan đến các yếu tố nội tiết và dinh dưỡng, vì vậy việc bổ sung estrogen đơn thuần không đủ để khôi phục mật độ xương. Việc điều trị nên tập trung vào việc điều chỉnh các nguyên nhân gây rối loạn chức năng vùng dưới đồi. Thuốc ngừa thai phối hợp sẽ giúp phục hồi kinh nguyệt nhưng sẽ không điều chỉnh mật độ xương. Leptin được cho là giúp phục hồi tiết GnRH theo dạng xung và phóng noãn nhưng tác động của chúng lên sức khỏe của xương vẫn chưa rõ ràng.

Hội chứng Kallmann

Hội chứng Kallmann là một rối loạn di truyền hiếm gặp (1/50.000), liên quan đến sự phát triển bất thường của hành khứu giác và không có bẩm sinh các tế bào thần kinh của GnRH. Hội chứng này liên quan đến chứng mất mùi, mù màu và thiếu hụt GnRH. Ở giai đoạn vị thành niên, bệnh nhân không có sự phát triển dậy thì và vô kinh nguyên phát. Liệu pháp hormone thay thế là cần thiết để thúc đẩy sự trưởng thành giới tính, tạo vòng kinh nhân tạo và giảm nguy cơ loãng xương. Liệu pháp được bắt đầu ngay sau khi có chẩn đoán và bệnh nhân đạt đến tuổi dậy thì bình thường. Bổ sung calcium và vitamin D cũng có thể cần thiết. Có thể phục hồi khả năng sinh sản bằng cách cho GnRH theo dạng xung hay sử dụng liều cao FSH và LH. Cần theo dõi cẩn thận khi kích thích buồng trứng bằng gonadotropin để ngừa hiện tượng đa thai và quá kích buồng trứng (Hayden C và cs, 2007).

Vô kinh do tuyến yên

Nguyên nhân vô kinh do tuyến yên thường gặp nhất là tăng prolactin máu. Các nguyên nhân ít gặp hơn được trình bày trong bảng 4. PRL máu tăng ức chế tiết GnRH và cuối cùng gây vô kinh. Tăng prolactin

Bảng 4. Các nguyên nhân vô kinh do tuyến yên

Khối u
U tiết prolactin Các khối u tuyến yên tiết các loại hormone khác Khối u không chức năng (u sơ hầu) Các khối u di căn
Các tổn thương chướng chỗ Hội chứng hố yên rộng Phình động mạch
Hội tử tuyến yên Hội tử tuyến yên sau sinh (hội chứng Sheehan) Suy toàn bộ chức năng tuyến yên
Các bệnh nhiễm trùng toàn thân Sarcoidosis Bệnh nhiễm sắc tố sắt mô

máu chiếm 1% và 15% trong số các nguyên nhân của vô kinh nguyên phát và thứ phát. Mức độ rối loạn kinh nguyệt tương quan với nồng độ prolactin máu. Ở các trường hợp có tăng nồng độ prolactin mức độ trung bình nhưng không có triệu chứng, có thể xem xét đến sự hiện diện của prolactin đại phân tử. Prolactin đại phân tử là phân tử prolactin gắn với kháng thể IgG, là dạng polymers của nhiều phân tử prolactin và có thể nhận biết bởi các xét nghiệm miễn dịch. Chúng không tương tác với các thụ thể của PRL, không có hoạt tính sinh học. Do đó, nồng độ PRL có hoạt tính sinh học tương đối thấp và điều này giải thích cho việc không có sự xuất hiện của các triệu chứng.

Nồng độ PRL có thể tăng do stress, vì vậy cần phải định lượng hơn một lần ở các trường hợp tăng PRL máu nhẹ bởi vì sự gia tăng này có thể thoáng qua. Nồng độ PRL tăng rất cao gợi ý cho các trường hợp u tiết prolactin, trong khi đó sự gia tăng mức độ trung bình thường là do rối loạn điều hòa trong cơ chế ức chế tiết. Suy giáp cũng có thể gây tăng PRL máu thông qua tác động kích thích của TRH ở tuyến yên cũng như thông qua việc giảm thải trừ PRL khỏi hệ tuần hoàn. Dopamine là chất ức chế tiết prolactin ở tuyến yên. Các thuốc kháng tâm thần cũng gây tăng PRL máu bằng cách ức chế thụ thể dopamine. Áp lực lên cuống tuyến yên (ở các bệnh nhân bị u tuyến yên, hẹp cống Sylvius bẩm sinh) có thể gây tắc nghẽn dòng vận chuyển dopamine thông qua tĩnh mạch cửa, dẫn đến tăng tiết PRL.

Nên chụp cộng hưởng từ hố yên ở các bệnh nhân có tăng nồng độ PRL máu kéo dài hay quá mức (>100ng/ml) mà không có liên quan với tình trạng suy giáp hay sử dụng các thuốc kháng tâm thần. Điều này có thể giúp phát hiện các tổn thương của tuyến yên.

Điều trị các bệnh nhân vô kinh do tăng PRL máu nhằm mục tiêu giảm nồng độ PRL và phục hồi kinh nguyệt. Các chất đồng vận thụ thể dopamine như

bromocriptine và cabergoline là biện pháp được lựa chọn ở các bệnh nhân tăng PRL máu không phải do suy giáp hay do sử dụng các thuốc kháng tâm thần. Bromocriptine thường được bắt đầu với liều 1,25mg mỗi đêm trong 05 đêm và được tăng dần đến liều 7,5mg/ngày chia 2-3 lần trong 03 tuần. Các tác dụng phụ thường gặp là buồn nôn, nôn, nhức đầu, hạ huyết áp tư thế, vì vậy thường bắt đầu cho uống vào ban đêm. Khi sử dụng bromocriptine, 80-90% trường hợp có giảm nồng độ PRL và 80% các trường hợp microadenoma có khối u nhỏ lại. Cabergoline (0,25-1mg, 02 lần/tuần cho đến liều 1mg/ngày) có tác dụng dài hơn và được dung nạp tốt hơn, ít tác dụng phụ hơn. Ở các bệnh nhân vô kinh và tăng PRL máu do sử dụng các thuốc kháng tâm thần, liệu pháp hormone thay thế là biện pháp được lựa chọn bởi vì chống chỉ định sử dụng các chất đồng vận dopamine trong những trường hợp này.

5. Nguyên nhân phối hợp

Hội chứng buồng trứng đa nang

Hội chứng buồng trứng đa nang (HCBTĐN) là một rối loạn nội tiết thường gặp nhất ở các phụ nữ độ tuổi sinh sản và cũng là nguyên nhân thường gặp nhất của vô kinh nguyên phát và thứ phát (Hayden C và cs, 2007), đặc trưng bởi không phóng noãn, cường androgen và buồng trứng có dạng đa nang. Hội chứng này liên quan đến béo phì và đề kháng insulin và những bệnh nhân này có nguy cơ cao bị đái tháo đường typ II. Có 03 hội nghị quốc tế đã được tổ chức để đưa ra sự đồng thuận trong chẩn đoán HCBTĐN ở phụ nữ trưởng thành gồm hội nghị của Viện Sức khỏe Quốc Gia tổ chức vào năm 1990, hội nghị đồng thuận giữa Hội Y học sinh sản Hoa Kỳ và Hiệp hội Sinh sản người và phôi học Châu Âu năm 2003 và Hội nghị của Hiệp hội thừa androgen và hội chứng buồng trứng đa nang năm 2006. Tiêu chuẩn đầu tiên được đưa ra vào năm 1990 tại một hội nghị được tổ chức bởi Viện sức khỏe quốc gia. Theo tiêu chuẩn này, không phóng noãn kéo dài và cường androgen không do các nguyên nhân khác (như bệnh Cushing, tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh, và các khối u tiết androgen) là cần thiết để thiết lập chẩn đoán. Theo Hội nghị đồng thuận giữa Hội Y học sinh sản Hoa Kỳ và Hiệp hội Sinh sản người và phôi học Châu Âu năm 2003, chẩn đoán HCBTĐN khi có 02 trong 03 tiêu chuẩn sau (1) Rối loạn phóng noãn (kinh thưa hay vô kinh), (2) Cường androgen trên lâm sàng hay xét nghiệm và (3) hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm. Hiệp hội buồng trứng đa nang và thừa

androgen năm 2006 xác định hội chứng buồng trứng đa nang khi có tình trạng cường androgen và rối loạn chức năng buồng trứng hay buồng trứng có dạng đa nang. Tuy nhiên, cho đến ngày nay, người ta vẫn còn tranh cãi về tiêu chuẩn chẩn đoán HCBTĐN ở tuổi vị thành niên bởi vì các đặc điểm bệnh lý dùng để chẩn đoán ở phụ nữ trưởng thành như mụn trứng cá, rối loạn kinh nguyệt, hình dạng buồng trứng đa nang là những thay đổi sinh lý bình thường trong giai đoạn dậy thì. Ngoài ra, không có nồng độ androgen chuẩn cho các giai đoạn khác nhau của quá trình phát triển dậy thì, vì vậy khó để xác định cường androgen về mặt sinh hóa ở tuổi vị thành niên. Bên cạnh đó, theo tiêu chuẩn năm 2003, siêu âm đường âm đạo được khuyến cáo sử dụng để đánh giá hình thái của buồng trứng và điều này không thể thực hiện được ở các trường hợp vị thành niên chưa quan hệ tình dục. Vì vậy, chẩn đoán HCBTĐN ở tuổi vị thành niên thường khó hơn so với phụ nữ trưởng thành và chưa có tiêu chuẩn rõ ràng (Agapova SE và cs, 2014).

Điều trị HCBTĐN nhằm mục tiêu cải thiện tình trạng cường androgen và đề kháng insulin. Điều quan trọng đối với các bé gái tuổi vị thành niên-đặc biệt là các bé bị béo phì, phải nhận thức được việc giảm cân, tập luyện thường xuyên, chấp nhận lối sống lành mạnh là điều cần thiết để giảm nguy cơ bị đái tháo đường typ II trong tương lai. Ngoài ra, việc thay đổi

lối sống có liên quan đến giảm nồng độ androgen. Sử dụng thuốc ngừa thai phối hợp và các progestin có tính kháng androgen giúp bình thường hóa nồng độ androgen và điều hòa chu kỳ kinh nguyệt. Các thuốc nhạy cảm insulin được chỉ định ở các bé gái vị thành niên có tăng insulin máu. Hiện nay, chưa có đủ dữ liệu từ các thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng về việc sử dụng các thuốc nhạy cảm insulin ở các bệnh nhân bị HCBTĐN mà không có tăng insulin máu.

6. Kết luận

Vô kinh tuổi vị thành niên là một dạng rối loạn kinh nguyệt phức tạp, cần có sự đánh giá đặc biệt bởi các bác sĩ phụ khoa. Hỏi tiền sử gia đình một cách chi tiết và khám thực thể cẩn thận là điều cần thiết. Vấn đề quan trọng là phân biệt vô kinh nguyên phát, thứ phát và đánh giá giai đoạn phát triển của các đặc tính sinh dục thứ phát cũng như sự hiện diện của các bệnh toàn thân. Khám phụ khoa có thể phát hiện các bất thường giải phẫu của đường sinh dục. Nên loại trừ khả năng có thai ở lứa tuổi này. Định lượng FSH, LH, PRL và TSH là những xét nghiệm chính. Nên định lượng androgen ở những bệnh nhân vô kinh và có các triệu chứng của sự nam hóa. Sau khi có chẩn đoán, cần có biện pháp điều trị nội khoa, ngoại khoa phù hợp, theo dõi đều đặn và hỗ trợ tâm lý cho các cô gái trẻ.

Tài liệu tham khảo

- Agapova SE, Cameo T, Sopher AB et al (2014), Diagnosis and Challenges of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence, *Semin Reprod Med*, 32(3), p.194-201
- Deligeoroglou E, Athanasopoulos N, Tsimaris P et al (2010), Evaluation and management of adolescent amenorrhea, *Ann N.Y. Acad. Sci*, 1205, p.23-32.
- Gray SH (2013), Menstrual disorders, *Pediatrics in Review*, 34(1), p.6-18.
- Heyden CJ (2007), Primary amenorrhea: investigation and treatment, *Obstetrics, Gynecology and reproductive Medicine*, 17(7), p.199-204.
- Klein DA, Poth MA (2013), Amenorrhea: A Approach to

diagnosis and management, *Am Fam Physician*, 87(11), p.781-788.

Master-Hunter T, Heiman DL (2006), Amenorrhea: evaluation and treatment, *Am Fam Physician*, 87, p.1374-82.

Miller RJ, Hillard PJ (2009), Primary and secondary amenorrhea, In: *Pediatric, Adolescent and Young adult Gynecology*, Blackwell Publishing Ltd, p.150-158.

Nathan M, Zuckerman AL (2013), Amenorrhea, In: *Practical Pediatric and Adolescent Gynecology*, First Edition, p.269-274.

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2008), Current evaluation of amenorrhea, *Fertil Steril*, 90(S2), p.19-25.