

U TIẾT PROLACTIN

BSNT. Lê Thị Vân Anh

Khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu, BV Bạch Mai.

Tăng prolactin (PRL) máu là rối loạn nội tiết thường gặp của vùng dưới đồi – tuyến yên. Tăng PRL máu không chỉ gây tiết sữa mà còn làm rối loạn chức năng sinh dục. Trên thực tế, đo PRL máu thường dùng để sàng lọc bệnh nhân nghi có u tiết PRL trước khi bệnh nhân có biểu hiện phì đại vùng yên ngựa, suy tuyến yên hoặc rối loạn thị lực. Do vậy, đo PRL máu chỉ định trong các trường hợp: Tiết sữa, nghi ngờ có rối loạn chức năng vùng dưới đồi – tuyến yên, phì đại vùng yên ngựa hoặc một số trường hợp biểu hiện: suy giảm sinh dục (mất kinh, vô kinh, giảm tình dục, liệt dương).

U tiết PRL là nguyên nhân thường gặp gây tăng PRL máu, là loại u phổ biến nhất trong các loại khối u tuyến yên (chiếm 60%), u phát triển từ một cạnh của thùy trước tuyến yên, kích thước khác nhau, thường dưới 1cm gọi là microadenom tuyến yên.

1. Đặc điểm lâm sàng của u tiết prolactin máu

Mặc dù tỷ lệ microadenom tuyến yên tiết PRL ở cả 2 giới là ngang nhau nhưng ở nữ thường biểu hiện rõ hơn và sớm hơn. Ở nữ biểu hiện vô kinh, tiết sữa, ở nam biểu hiện giảm tình dục, liệt dương.

Tiết sữa: xuất hiện chủ yếu ở nữ, có thể không liên tục. Do vậy, cần phải khám vú cẩn thận ở tất cả các bệnh nhân có biểu hiện tiết sữa.

Rối loạn sinh dục:

Ở nữ: 90% phụ nữ có u tiết PRL biểu hiện vô kinh, thưa kinh, vô sinh, rối loạn chu kỳ kinh. Vô kinh cũng có thể biểu hiện thứ phát khi nuôi con bú hoặc dùng thuốc tránh thai. Vô kinh thường nhẹ ở tuổi thiếu niên. Những bệnh nhân vô kinh cần định lượng PRL vì có 20% bệnh nhân vô kinh không có biểu hiện tiết sữa hoặc các rối loạn chức năng khác của tuyến yên nhưng có microadenom tuyến yên.

Tác động của tăng PRL máu tới trục dưới đồi – tuyến yên – tuyến sinh dục gây nên rối loạn sinh dục, rối loạn kinh nguyệt được cải thiện khi dùng thuốc làm giảm PRL máu hoặc phẫu thuật lấy khối u. U tiết PRL ức chế nhịp tiết LH và FSH, theo cơ chế feedback, estrogen và nhóm hormon kích thích sinh dục vùng dưới đồi – tuyến yên bị ức chế, làm thiếu hụt estrogen

gây khô âm đạo, giảm mật độ xương, tăng cân, giữ nước, rậm lông do tăng DHEA (dehydroepiandrosteron). Tăng PRL máu còn làm bệnh nhân lo lắng hoặc trầm cảm, điều trị bằng bromocriptine có thể làm giảm các triệu chứng này.

Ở nam: Tăng PRL máu cũng gây tiết sữa nhưng hay gặp hơn là suy sinh dục với triệu chứng ban đầu là giảm libido có thể gây nhầm lẫn cho cả bệnh nhân và bác sỹ. Ở nam, biểu hiện u tiết PRL thường ít được chú ý tới cho đến khi có biểu hiện đau đầu, rối loạn thị lực và suy tuyến yên mới được chẩn đoán, vô sinh là do giảm số lượng tinh trùng.

Xét nghiệm testosterone máu thường thấp, nồng độ hormon kích thích sinh dục thường thấp hoặc bình thường.

Tiến triển của khối u: Nhìn chung, microadenom tuyến yên tiết PRL thường tiến triển chậm, nhiều nghiên cứu cho biết, hầu hết là u không tiết triển.

2. Chẩn đoán u tiết PRL

Chẩn đoán phân biệt với các trường hợp khác có tăng PRL máu như: tổn thương vùng dưới đồi làm tăng PRL máu do giảm tiết dopamin (là chất ức chế giải phóng PRL); phụ nữ mang thai tăng PRL máu sinh lý; một số bệnh hệ thống trầm trọng, đặc biệt là suy giáp tiên phát làm tăng PRL máu; tăng PRL máu và vô kinh ở bệnh nhân mắc một số bệnh tuyến vú hoặc kích thích núm vú, chấn thương vùng ngực, chấn thương tuỷ sống; một số loại thuốc chứa estrogen, thuốc tránh thai có thể làm tăng PRL máu, vì vậy, bệnh nhân nên được hỏi kỹ tiền sử dùng thuốc, nếu đang dùng thuốc nên ngừng và kiểm tra lại hormon sau vài tuần.

Chẩn đoán dựa vào: Khai thác tiền sử: chu kỳ kinh, mang thai, chức năng sinh dục, các triệu chứng của suy tuyến giáp và suy sinh dục; xét nghiệm cơ bản đánh giá PRL máu, chức năng tuyến giáp, sinh dục, hormon tinh hoàn; chụp MRI tuyến yên để xác định vị trí và kích thước khối u.

3. Điều trị

Mục tiêu điều trị là kiểm soát tình trạng tăng PRL máu làm giảm triệu chứng tiết sữa, đưa chức năng sinh dục trở về bình thường. Mặc dù microadenom tuyến yên thường không tiến triển nhưng điều trị cho các bệnh nhân này giúp ngăn ngừa loãng xương và hồi phục chức năng sinh sản. Điều trị nội khoa và can thiệp phẫu thuật thường lợi ích ở những bệnh nhân có u lớn, bệnh nhân có macroadenom tuyến yên tiết PRL nên được điều trị do nguy cơ khối u phát triển, suy tuyến yên và giảm thị lực.

A. Phẫu thuật: vi phẫu thuật qua xương bướm được lựa chọn cho các bệnh nhân u tuyến yên tiết PRL. Microadenom: phẫu thuật làm giảm nồng độ PRL máu, giảm tiết sữa ở 85 – 90%

số bệnh nhân, biến chứng sau phẫu thuật < 2%. Macroadenom: vi phẫu thuật qua xương bướm ít thành công hơn so với microadenom. Kết quả của phẫu thuật ảnh hưởng trực tiếp tới kích thước khối u và nồng độ PRL máu, phẫu thuật thành công ở 80% các bệnh nhân. Mặc dù u tuyến yên gây giảm thị lực tiến triển hoặc gây chảy máu tuyến yên là những chỉ định phẫu thuật u nhưng điều trị chính ở những bệnh nhân này vẫn là thuốc kháng dopamin, do vậy, nhiều nhà lâm sàng vẫn lựa chọn điều trị kháng dopamin đơn thuần.

B. Thuốc kháng dopamin

Hơn 20 năm trước, Bromocriptine trở thành thuốc phổ biến và là thuốc đầu tiên có hiệu quả trong điều trị u tuyến yên. Kháng 5 năm gần đây, Cabergoline trở nên phổ biến do tác dụng kéo dài hơn và dung nạp tốt hơn, vì vậy, cabergoline trở thành thuốc kháng dopamin được lựa chọn trong điều trị u tuyến yên tiết PRL.

1. Bromocriptine: Là thuốc kháng dopamin đầu tiên, kích thích các receptor dopamin ảnh hưởng cả vùng dưới đồi và tuyến yên, thuốc ức chế trực tiếp u tiết PRL, liều dùng từ 2,5 – 10mg/ngày. Tác dụng phụ: hoa mắt, hạ huyết áp tư thế, buồn nôn, nôn khi uống liều đầu tiên sau đó các triệu chứng giảm dần, có thể hạn chế tác dụng phụ bằng uống liều nhỏ tăng dần trong nhiều ngày và hàng tuần cho đến khi ức chế được hoạt động chế tiết của u và PRL máu trở về bình thường. Hầu hết các bệnh nhân đáp ứng với liều từ 2,5 – 10mg/ ngày, khoảng 10% số bệnh nhân có biểu hiện hạ huyết áp tư thế dai dẳng và rối loạn tiêu hoá buộc phải dừng thuốc.

2. Cabergoline: Là thuốc kháng dopamin thế hệ sau, được dùng 1 – 2 lần / tuần, ít tác dụng phụ hơn bromocriptine, tác dụng của cabergoline tương tự bromocriptine, làm giảm kích thước khối u và giảm PRL máu tốt hơn. Thuốc còn được sử dụng tốt ở các bệnh nhân không dung nạp hoặc đề kháng với bromocriptine. Cabergoline được khởi đầu với liều 0,25mg dùng 2 lần/ 1 tuần, có thể tăng liều 0,5mg dùng 2 lần/ tuần.

Microadenom tuyến yên: Điều trị bằng bromocriptine có hiệu quả 80% số bệnh nhân, giảm và đưa PRL máu trở về bình thường, 10% bệnh nhân không dung nạp với thuốc do tác dụng phụ và 10% bệnh nhân đề kháng với bromocriptine. Cabergoline hiện nay là thuốc được lựa chọn do có hiệu quả ở 90% số bệnh nhân. Bệnh nhân đáp ứng tốt biểu hiện hồi phục khả năng sinh sản, trứng rụng và tinh trùng bình thường, vì vậy nên dùng các biện pháp tránh thai nếu không muốn sinh con. Bromocriptine giảm rụng trứng ở hầu hết các bệnh nhân nữ mong muốn có con, khi dùng cabergoline tác dụng này ít hơn. Bệnh nhân microadenom tuyến yên

nguy cơ u phát triển khi có thai là < 5%, tuy nhiên cả bệnh nhân và thầy thuốc phải được cảnh báo về những biến chứng khi dùng thuốc.

Macroadenom tuyến yên: Bệnh nhân được kiểm soát PRL máu bằng thuốc kháng dopamin. Thuốc không chỉ được sử dụng như một liệu pháp điều trị ban đầu mà còn sử dụng để điều trị cho các bệnh nhân thất bại với điều trị phẫu thuật hoặc tia xạ. Dopamin không sử dụng để gây rụng trứng và điều trị cho phụ nữ có thai do nguy cơ u phát triển ở giai đoạn sau của thai kỳ từ 15 – 25%, các bệnh nhân này nên được điều trị phẫu thuật trước khi gây rụng trứng. Thuốc kháng dopamin kiểm soát PRL máu về bình thường và giảm kích thước khối u ở 60 – 70% trường hợp, giảm kích thước khối u có thể trong vài ngày hoặc vài tuần sau khi uống thuốc, thị lực của bệnh nhân có thể được hồi phục ở những trường hợp u lan rộng và chèn ép vào giao thoa thị giác. Khối u giảm đáp ứng với thuốc kháng dopamin khi dùng kéo dài và sau khi dùng thuốc, khối u tái phát nhanh làm tăng PRL máu.

3. Pergolide mesylate: Là một chất kháng dopamin có nguồn gốc từ lúa mạch, có tác dụng mạnh gấp 100 lần so với bromocriptine. Pergolide được dùng với liều 500µg/ngày, tăng dần liều cho đến khi kiểm soát được PRL, đưa PRL máu trở về bình thường. 76% bệnh nhân có giảm kích thước khối u, chức năng sinh dục trở về bình thường (nữ có kinh nguyệt bình thường, nam có nồng độ testosterone máu bình thường).

4. Quinagolide: là một chất kháng dopamin không có nguồn gốc từ lúa mạch, liều trung bình 0,009mg/ ngày, thuốc có tác dụng trong một số trường hợp không dung nạp hoặc đề kháng với bromocriptine. Nhiều bệnh nhân dùng thuốc làm u nhỏ lại và PRL trở về bình thường, tuy nhiên, thuốc không có sẵn trên thị trường.

C. Điều trị bằng phóng xạ

Điều trị bằng phóng xạ dành cho các bệnh nhân macroadenom tuyến yên tiết PRL không đáp ứng với phẫu thuật và bromocriptine, liều điều trị 4000 – 5000gray, suy tuyến yên sau điều trị khoảng 50 – 60%, sử dụng dao gamma trong điều trị u tuyến yên tiết PRL còn hạn chế.

4. Lựa chọn phương pháp điều trị u tuyến yên tiết PRL

Lựa chọn liệu pháp điều trị u tiết PRL phụ thuộc vào nguyện vọng của bệnh nhân, kế hoạch sinh con, khả năng dung nạp của thuốc và khả năng phẫu thuật thần kinh.

Tất cả bệnh nhân microadenom tuyến yên tiết PRL nên được điều trị để ngăn ngừa tiến triển của khối u và các tác dụng kéo dài của suy sinh dục. Điều trị bằng kháng dopamin giúp hồi phục chức năng sinh dục, chỉ có nguy cơ nhỏ phát triển u ở phụ nữ mang thai, bất lợi chính

của liệu pháp này là uống thuốc lâu dài. Phẫu thuật qua xương bướm có thể thực hiện lần đầu hoặc sau dùng thuốc kháng dopamin.

Bệnh nhân macroadenom tuyến yên có chỉ định phẫu thuật khi dùng thuốc không có hiệu quả, liệu pháp uống thuốc ban đầu vẫn được lựa chọn nhiều hơn phẫu thuật đặc biệt ở những bệnh nhân có PRL máu > 9,1nmol/l và u > 2cm. Mặc dù vi phẫu thuật qua xương bướm giảm nhanh kích thước khối u, giải phóng sự chèn ép hố yên, giao thoa thị giác và xoang tĩnh mạch hang, giảm PRL máu xong các bệnh nhân này vẫn được khuyến nên dùng thêm kháng dopamin. Ở hầu hết các bệnh nhân, sự phát triển của khối u và lượng PRL máu được kiểm soát bằng liệu pháp uống thuốc, vẫn còn một số trường hợp không đáp ứng do không dung nạp thuốc, nhiều tác dụng phụ và kháng thuốc. Liệu pháp điều trị bằng tia xạ được chỉ định cho các bệnh nhân sau phẫu thuật còn u và không kiểm soát được bằng thuốc kháng dopamin.

U tuyến yên tiết PRL máu ở phụ nữ có thai

Bình thường, ở phụ nữ, khi có thai, tuyến yên tăng kích thước lên 136%, u tiết PRL có thể tăng trong thời kỳ mang thai. Những số liệu hiện nay chưa chỉ rõ tăng nguy cơ đa thai, xảy thai, suy dinh dưỡng bào thai ở những phụ nữ mang thai dùng bromocriptine, tuy nhiên bệnh nhân nên ngừng thuốc ở thời kỳ đầu và kiểm tra thai. Một số khuyến cáo điều trị u tiết PRL máu ở phụ nữ mang thai như sau:

Microadenom tuyến yên: Ngừng thuốc kháng dopamin khi phát hiện có thai; kiểm tra thị trường định kỳ; chụp cộng hưởng từ tuyến yên sau 6 tuần.

Macroadenom tuyến yên: Phẫu thuật trước khi có thai; phải chắc chắn có nhạy cảm với bromocriptine trước khi có thai; dùng bromocriptine nếu thị lực bị tổn thương hoặc tiếp tục dùng bromocriptine nếu khối u ảnh hưởng tới thị lực; có thể dùng steroid liều cao hoặc phẫu thuật u khi có thai nếu khối u ảnh hưởng tới thị lực hoặc đe dọa đến tính mạng hoặc có chảy máu trong u; kiểm tra cộng hưởng từ tuyến yên sau 6 tuần.

Để tránh các biến chứng thần kinh do u phát triển trong thời gian mang thai, bệnh nhân có u tiết PRL máu cần được làm test nhạy cảm với thuốc kháng dopamin trước khi có thai. Nếu u không nhạy cảm với thuốc (u không nhỏ lại khi dùng thuốc), bệnh nhân nên được phẫu thuật để ngừa biến chứng. Nếu macroadenom chèn vào giao thoa thị giác ảnh hưởng thị lực, khi đó bệnh nhân phải được phẫu thuật trước khi có thai.

