

# CẬP NHẬT VỀ SUY BUỒNG TRỨNG SỚM

BS. Ngô Việt Thảo

Bệnh viện Mỹ Đức

## MỞ ĐẦU

Suy buồng trứng sớm là hội chứng lâm sàng gây ra bởi sự suy giảm chức năng buồng trứng ở phụ nữ trước 40 tuổi, đặc trưng bởi rối loạn kinh nguyệt (vô kinh hoặc kinh rất ít) kèm theo tăng nồng độ gonadotropin, giảm estradiol máu. Việc sụt giảm estrogen toàn thân khi chưa đến tuổi mãn kinh tự nhiên gây ra ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng sống của người phụ nữ, bao gồm vấn đề tim mạch, loãng xương, thoái hóa hệ thần kinh, trầm cảm, rối loạn lo âu.

Tỷ lệ suy buồng trứng sớm chiếm khoảng 3,7% toàn cầu. Chúng tộc da đen chiếm tỷ lệ 1,4%, chủng tộc da trắng 1,0%, chủng tộc da vàng thấp hơn, trong đó tỷ lệ ở Trung Quốc, Nhật Bản lần lượt là 0,5% và 0,1%.<sup>1</sup>

## ĐỊNH NGHĨA

Thuật ngữ “Suy buồng trứng sớm” (Primary Ovarian Insufficiency – POI) được mô tả lần đầu năm 1942 bởi Albright, trong đó “nguyên phát” với ý nhấn mạnh nguyên nhân chính nằm ở buồng trứng, trái ngược với suy buồng trứng thứ phát, có nguyên nhân bắt nguồn từ sự tiết gonadotropin tại tuyến yên. Thuật ngữ này đã nhiều lần thay đổi tên gọi, trong lĩnh vực sản khoa và nội tiết, giữa các quốc gia khác nhau. ESHRE 2013 thống nhất sử dụng thuật ngữ “Suy buồng trứng sớm” để cung cấp thông tin cho bệnh nhân, thống nhất giao tiếp đối với giữa các chuyên gia, phục vụ cho mục đích thu thập dữ liệu và nghiên cứu.

## TRIỆU CHỨNG, CHẨN ĐOÁN LÂM SÀNG

Triệu chứng thường gặp thường gặp là ra kinh rất ít hoặc mất kinh. Ngoài ra, phụ nữ suy buồng trứng sớm thường có biểu hiện của sự sụt giảm estrogen như bốc hỏa, vã mồ hôi về đêm, khô âm đạo, giao hợp đau, giảm ham muốn, mất ngủ, nhức mỏi, kém tập trung. Tuy nhiên, biểu hiện lâm sàng thường thay đổi và không dễ nhận ra vì:

- Triệu chứng có thể biến mất đột ngột do dao động nội tiết từ buồng trứng. Có thể vì vậy mà bỏ sót chẩn đoán.
- Một số không có triệu chứng.
- Một số có triệu chứng nặng lên khi ngưng thuốc ngừa thai.
- Triệu chứng không rõ hoặc rất mờ nhạt ở những người vô kinh nguyên phát.

Vì những lý do nêu trên, chẩn đoán suy buồng trứng thường chậm trễ. Trong một khảo sát của Alzubaidi và cộng sự, nhiều phụ nữ cho biết đến khi gặp trên 3 bác sĩ lâm sàng, chẩn đoán suy buồng trứng mới được xác định; 1/4 trong đó cho biết mất khoảng 5 năm từ lúc mới bắt đầu triệu chứng cho đến khi được chẩn đoán.

## TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN POI (ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT)

- Ra kinh rất ít/vô kinh trong ít nhất 4 tháng và FSH tăng >25 IU/l trong 2 lần cách nhau >4 tuần.

Hiện tại vẫn chưa có dấu hiệu lý tưởng nào

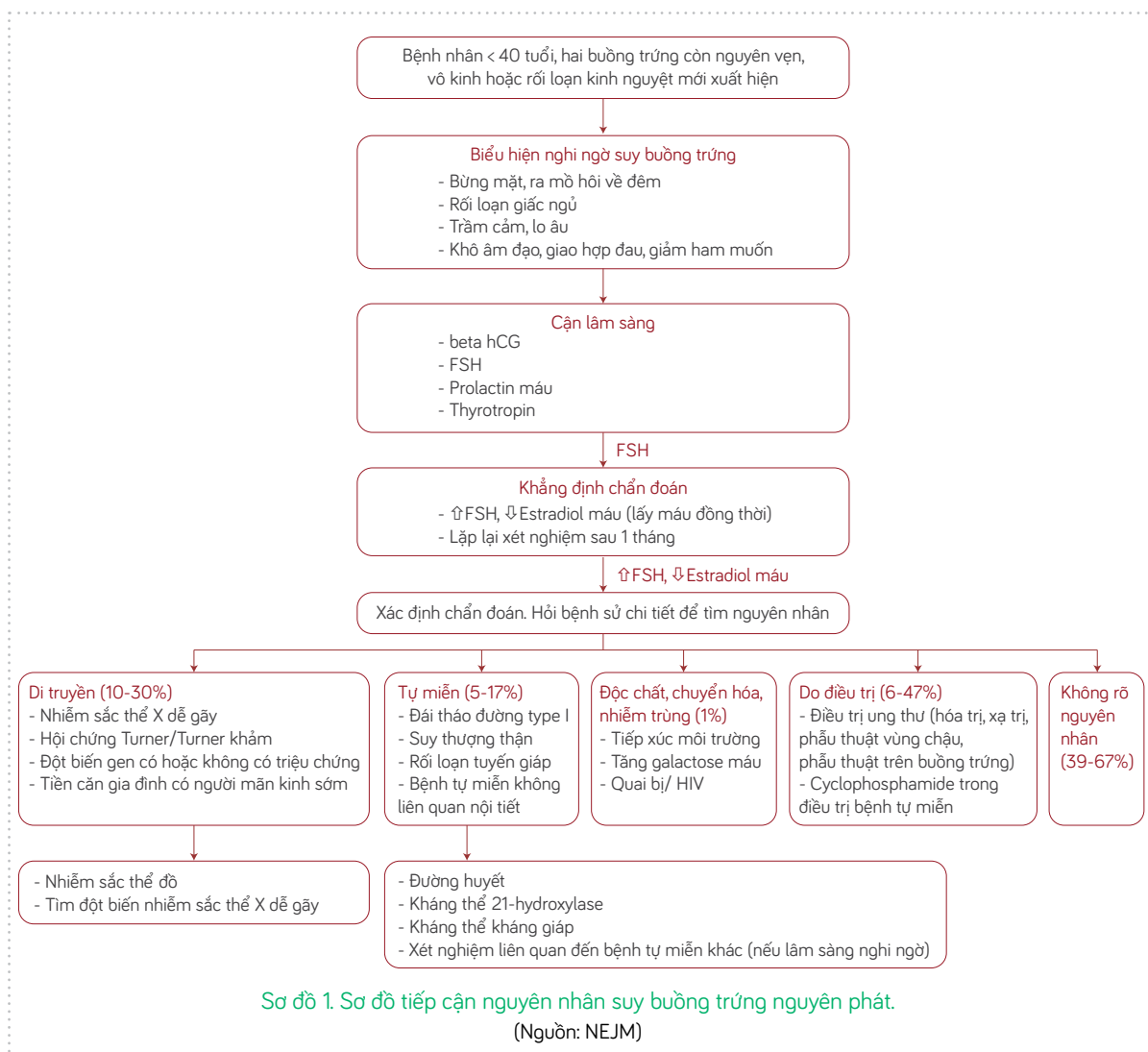
để chẩn đoán POI. Lúc này, FSH được sử dụng như tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán POI mặc dù không có bằng chứng mức độ mạnh về ngưỡng cắt chẩn đoán phù hợp. Một số phụ nữ có tình trạng suy buồng trứng nguyên phát nhưng mức FSH thấp hơn so với ngưỡng cắt, đặc biệt những trường hợp suy buồng trứng do nguyên nhân tự miễn. POI do tự miễn có FSH thấp hơn đáng kể (trung bình 37 mIU/ml) so với POI do điều trị (99 mIU/ml). Do đó khuyến cáo thực hành đã quyết định lấy ngưỡng cắt FSH >25 IU/l. Xét nghiệm FSH được lặp lại cách nhau ít nhất 4 tuần.<sup>2</sup>

AMH không đủ rõ ràng để chẩn đoán POI. Siêu âm, nội soi ổ bụng có hoặc không kèm sinh thiết buồng trứng cũng không chẩn đoán hay

phân biệt được POI với các tình trạng khác.

## NGUYÊN NHÂN VÀ XÉT NGHIỆM TÌM NGUYÊN NHÂN

- **Di truyền (10 – 30%):** Trước đây, hơn 70% trường hợp suy buồng trứng nguyên phát được cho là vô căn. Nhiều nghiên cứu gần đây sử dụng giải trình tự gen đã phát hiện những đột biến trên những gen quy định về phát triển nang noãn, rụng trứng, hoàng thể hóa, hoạt động ty thể, chức năng miễn dịch, chuyển hóa, chết tế bào theo chương trình, DNA lặp đoạn và sửa chữa (bao gồm BRCA1 và BRCA2), RNA thông tin, chu trình tế bào, giám phân, tín hiệu hormone, và có ít nhất 30% trường hợp suy buồng trứng nguyên phát có liên quan đến những bất thường



này.

a. **Hội chứng Turner** (mất một nhiễm sắc thể X) và thể khảm là nguyên nhân thường gặp trong suy buồng trứng nguyên phát. Với xuất độ 1/2.500 – 1/2.000, người có hội chứng Turner thường vô kinh nguyên phát. Trong trường hợp Turner thể khảm, mất một nhánh nhỏ của nhiễm sắc thể X, mất đoạn nhánh dài nhiễm sắc thể X, chuyển đoạn trên nhiễm sắc thể X, 10 – 20% bệnh nhân có tình trạng vô kinh thứ phát. Xét nghiệm nhiễm sắc thể đồ thực hiện khi nghi ngờ bệnh nhân có hội chứng Turner.

b. **Hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy** – bệnh di truyền do tiền đột biến trên gen mã hóa thông tin ribonucleoprotein 1 (FMR1)<sup>3</sup>, tần suất 1/4.000 ở nam và 1/8.000 ở nữ, biểu hiện chậm phát triển trí tuệ và tự kỷ. FMR1 giúp điều hòa, sản xuất protein FMRP – hiện diện trong nhiều tế bào: não, tinh hoàn, buồng trứng. Tại não, FMRP có vai trò quan trọng trong tiếp hợp, vận chuyển xung thần kinh (synapse). Tiền đột biến do lặp đoạn CGG từ 55 đến 220 lần, lặp đoạn làm bất hoạt gen FMR1, ngưng sản xuất FMRP. Tùy số lặp đoạn xảy ra mà biểu hiện ở mỗi người có thể khác nhau, từ gặp vấn đề về cảm xúc như hay lo lắng, bồn chồn đến thiếu năng trí tuệ, tự kỷ. Có 20% tình trạng suy buồng trứng nguyên phát có liên quan đến hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy (Số đồ 1).

– **Tự miễn (5 – 17%)**: POI còn có thể gặp do nguyên nhân tự miễn với xuất độ 1/1.000 phụ nữ, trong đó 10% viêm giáp tự miễn, 10 % bệnh Addison, và đái tháo đường type 1. Xét nghiệm tìm nguyên nhân: kháng thể kháng giáp (TPO) và thyrotropin, kháng thể 21-hydroxylase, đường huyết.

– **Do điều trị (6 – 47%)**: Trong điều trị các rối loạn tự miễn, cyclophosphamide có độc tính trên các nang noãn, gây ra tình trạng suy buồng trứng nguyên phát. Xạ trị, hóa trị vùng chậu cũng có độc tính với nang noãn, mức độ ảnh hưởng tùy thuộc vào tuổi của bệnh nhân, dự trữ buồng trứng tại thời điểm điều trị, loại, liều và thời gian điều trị. Phẫu thuật không liên

quan đến nguyên nhân ác tính (lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng), nhưng có khả năng gây tổn thương rộng trên buồng trứng.

– **Chất độc (1%)**: Từ môi trường (phthalates, bisphenols, dioxin), mắc quai bị, HIV... đều là những nguyên nhân có thể gây suy buồng trứng nguyên phát.

## QUẢN LÝ, ĐIỀU TRỊ

Điều trị hiệu quả POI bao gồm các yếu tố: hỗ trợ tâm lý, quản lý triệu chứng, hormone thay thế (HRT), biện pháp ngừa thai, hỗ trợ sinh sản và phụ thuộc vào từng vấn đề chủ.

– **Hỗ trợ tâm lý**: Khi thông báo với bệnh nhân về tình trạng bệnh, bác sĩ lâm sàng cần cảm thông, dành thời gian để trả lời câu hỏi và cùng tìm ra phương án điều trị phù hợp. Cần có sự thông cảm thấu đáo với bệnh nhân vì những vấn đề do tình trạng thiếu hụt estrogen gây ra: lo âu, trầm cảm, tâm trạng thất thường, vô sinh.

– **Liệu pháp hormone thay thế (Bảng 1)**: Được sử dụng với mục đích làm giảm triệu chứng, có lợi ích cho xương và tim mạch. Sử dụng thuốc ngay khi xác định chẩn đoán, dùng estrogen liều cao hơn so với liều sử dụng ở phụ nữ mãn kinh tự nhiên, kéo dài đến độ tuổi mãn kinh của dân số chung, và cân nhắc tiếp tục sử dụng khi qua tuổi mãn kinh. Hầu hết các hướng dẫn và nhóm chuyên gia đề nghị sử dụng estradiol thoa da – có hoạt tính sinh học gần như estradiol nội sinh, tránh được chuyển hóa đầu tiên qua gan của estrogen ở liều cao. Có thể sử dụng estrogen đường uống hoặc đặt âm đạo như một biện pháp thay thế.<sup>4</sup>

Biện pháp bảo vệ nội mạc tử cung là cần thiết (khuyến cáo mức B) và tùy thuộc vào mong muốn của bệnh nhân. Nếu bệnh nhân có dự định mang thai, sử dụng progesterone vi hạt ưu thế hơn progesterone tổng hợp, 12 – 14 ngày/tháng.

Hiện nay, chưa có nhiều nghiên cứu dài hạn đánh giá việc sử dụng estrogen liều cao, kéo dài trên phụ nữ trẻ, do đó cần phải tuân thủ nghiêm ngặt việc sử dụng progesterone, bất kỳ xuất huyết bất thường luôn cần được đánh giá, kiểm

tra nội mạc tử cung định kỳ. Nếu có thai, ngưng liệu pháp hormone thay thế. Đối với bệnh nhân đã cắt tử cung, bằng chứng hiện tại cho thấy không cần sử dụng progesterone.

– **Ngừa thai:** Liệu pháp hormone không có tác dụng ngừa thai. Trên phụ nữ POI, 50 – 75% có rụng trứng không liên tục, 25 – 50% ra kinh, 5 – 10% vẫn có thể mang thai. Tránh thai được đặt ra khi bệnh nhân không mong con. Dụng cụ tránh thai có chứa levonorgestrel là công cụ vừa có tác dụng tránh thai hiệu quả, vừa bảo vệ

nội mạc tử cung khi đi kèm liệu pháp hormone thay thế.

– **Vô sinh:** Nếu vẫn đề mong con được đặt ra đầu tiên, bệnh nhân cần đến gặp bác sĩ hiếm muộn, làm xét nghiệm AMH và đếm số nang noãn tại thời điểm chẩn đoán để đánh giá khả năng sinh sản. Đối với bệnh nhân có hội chứng Turner có thể đi kèm về bất thường động mạch, cần đánh giá kỹ trước khi có ý định mang thai.

### KẾT LUẬN

**Bảng 2. Hướng dẫn sử dụng liệu pháp hormone thay thế trên bệnh nhân suy buồng trứng sớm.**

(Nguồn: NEJM- Primary Ovarian Insufficiency)

Khuyến cáo sử dụng HRT cho phụ nữ suy buồng trứng nguyên phát				
Tổ chức	Khuyến cáo sử dụng	Liều sử dụng	Biện pháp ngừa thai phù hợp	Thời gian điều trị
ENDO 2015	Có	Estradiol thoa da 100 µg/ngày (Chỉnh liều theo độ tuổi và tác dụng phụ)	Không đề cập	Tiếp tục đến độ tuổi mãn kinh tự nhiên, sau đó đánh giá lại tiếp tục sử dụng sau mãn kinh hay không
ACOG 2017	Có	<b>Estrogen:</b> 17-Beta-E2 uống 1 - 2 mg/ngày; Estrogen liên hợp 0,625 - 1,25 mg/ngày; Estrogen thoa da 100 µg/ngày. <b>Progesterone:</b> medroxyprogesterone acetate uống 2,5 - 5 mg/ngày, hoặc 10mg/ngày trong 12 ngày/tháng; progesterone vi hạt uống 100 mg/ngày hay 200 mg trong 12 ngày/tháng	Viên ngừa thai kết hợp Liệu pháp estrogen kết hợp với LNG-IUD Rào chắn	Tiếp tục đến độ tuổi mãn kinh trung bình của dân số chung, cân nhắc tiếp tục tùy theo từng cá nhân.
NAMS 2022	Có	Liều phù hợp Liều cao hơn có tác dụng bảo vệ xương tốt hơn so với liều của viên ngừa thai kết hợp, chưa chắc chắn	Viên ngừa thai kết hợp có thể là biện pháp thay thế hormone liệu pháp	Tiếp tục đến độ tuổi mãn kinh trung bình.
NICE 2019	Có	Lựa chọn HRT	Viên ngừa thai kết hợp	Tiếp tục ít nhất đến độ tuổi mãn kinh tự nhiên
IMS 2016	Có	<b>Estrogen:</b> 17- Beta-E2 uống 2 mg/ngày hoặc estrogen liên hợp uống 1,25 mg/ngày hoặc estrogen thoa da 75 - 100 µg/ngày hoặc ethinyl estradiol 10 µg/ngày <b>Progesterone:</b> medroxyprogesterone acetate uống 2,5 - 5 mg/ngày, hoặc 10 mg/ngày trong 12 ngày/tháng; progesterone vi hạt uống 100 mg/ngày hay 200 mg trong 12 ngày/tháng	Viên ngừa thai kết hợp hoặc liệu pháp estrogen thay thế kết hợp IUD-LNG	Tiếp tục ít nhất đến độ tuổi mãn kinh tự nhiên
ESHRE 2016	Có	<b>Estrogen:</b> Sử dụng 17-Beta-E2 ưu thế hơn estrogen liên hợp hay ethinyl estradiol <b>Progesterone:</b> progesterone dạng vi hạt uống 100 - 200 mg/ngày, 12 - 14 ngày/tháng, hoặc dydrogesterone, uống 5 - 10 mg/ngày, 12 - 14 ngày/tháng	Không đề cập	Bắt đầu từ lúc được chẩn đoán và tiếp tục đến độ tuổi mãn kinh tự nhiên

Suy buồng trứng sớm là rối loạn toàn thân, gây ảnh hưởng đến sức khỏe và chất lượng cuộc sống của phụ nữ mắc bệnh. Khi tiếp cận trường hợp bệnh nhân nữ dưới 45 tuổi, với những dấu hiệu nghi ngờ suy buồng trứng nguyên phát, xét nghiệm FSH và estradiol cần thực hiện để xác định chẩn đoán. Các xét nghiệm tìm nguyên nhân được đặt ra sau khi xác nhận chẩn đoán. Xét nghiệm tìm nhiễm sắc thể X dễ gãy, nhiễm sắc thể đồ để khảo sát nguyên nhân di truyền. Cần loại trừ những rối loạn tự miễn. Các xét nghiệm ban đầu bao gồm kháng thể kháng giáp, kháng thể kháng 21-hydroxylase, test đường huyết, và các xét nghiệm đi kèm khác tùy theo nghi ngờ trên lâm sàng. Tư vấn tâm lý, chia sẻ và lên kế hoạch chăm sóc trong tương lai cùng bệnh nhân. Nếu bệnh nhân có mang gen tiền đột biến nhiễm sắc thể X dễ gãy, cần tham vấn di truyền trong gia đình, đặt ra kế hoạch bảo tồn sinh sản. Liệu pháp hormone thay thế bằng estrogen thoa da với liều cao hơn ở người mãn kinh thông thường đi kèm bảo vệ nội mạc tử cung được đặt ra. Nếu bệnh nhân mong muốn ngừa thai, ưu tiên sử dụng dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel để có tác dụng ngừa thai lẫn bảo vệ nội mạc tử cung. Viên ngừa thai hằng ngày có thể là lựa chọn thay thế. Đối với những bệnh nhân có dự trữ buồng trứng thấp, khả năng khó có con, cân nhắc việc nhận con nuôi hoặc xin trứng. Giảm mật độ xương, nguy cơ bệnh mạch vành cần được đánh giá thường xuyên, giáo dục sức khỏe cho bệnh nhân và điều trị hỗ trợ khi cần thiết.<sup>5</sup>

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Human Reproduction*. 2003; 18(1):199 – 206.
2. La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, Fauser BC, Macklon NS, on behalf of the ESHRE Special Interest Group for Reproductive Endocrinology – AMH Round Table. Anti-Müllerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Human Reproduction*. 2009; 24(9):2264 – 75.
3. Jiao X, Ke H, Qin Y, Chen ZJ. Molecular Genetics of Premature Ovarian Insufficiency. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2018; 29(11):795 – 807.
4. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022; 29(7):767 – 94.
5. Stuenkel CA, Gompel A. Primary Ovarian Insufficiency. Solomon CG, Williams WW, biên tập viên. *N Engl J Med*. 2023; 388(2):154 – 63.



#### BAN BIÊN SOẠN

**GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng** (Chủ biên)

PGS. TS. Nguyễn Ngọc Thoa

GS. TS. Trần Thị Lợi

ThS. BS. Hồ Mạnh Tường

#### BAN THƯ KÝ

BS. Huỳnh Thị Tuyết

ThS. BS. Nguyễn Khánh Linh

Trần Hữu Yến Ngọc

Nguyễn Thạch Thảo Nguyễn

Văn phòng HOSREM

Phòng 3.3, tầng 3, tòa nhà Thanh Niên,  
số 345/134 Trần Hưng Đạo, Phường Cầu Kho,  
Quận 1, TP. Hồ Chí Minh

ĐT: 0933.456.650

Giờ tiếp hội viên:

Thứ hai – thứ sáu (8:00 – 11:30, 13:30 – 17:00)

vanphong@hosrem.vn, www.hosrem.org.vn

Y học sinh sản là tài liệu chuyên ngành của Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TP. Hồ Chí Minh (HOSREM) dành cho hội viên và nhân viên y tế có quan tâm.

Các thông tin của Y học sinh sản mang tính cập nhật và tham khảo. Trong những trường hợp lâm sàng cụ thể, cần tìm thêm thông tin trên y văn có liên quan.

Y học sinh sản xin cảm ơn và chân thành tiếp nhận các bài viết, phản hồi, góp ý của hội viên và độc giả cho tài liệu.

Mọi sao chép, trích dẫn phải được sự đồng ý của HOSREM hoặc của các tác giả.

HOSREM® 2023