CƯỜNG ANDROGEN THAI KỲ

BSNT. Bành Dương Yến Nhi[1], BS. Nguyễn Minh Thuận[2]

[1]Bệnh viện đa khoa Trung ương Cần Thơ, [2]Bệnh viện Quận 6

GIỚI THIỆU

Androgen có xu hướng tăng sinh lý trong thai kỳ. Cơ thể tự có cơ chế điều hòa nồng độ androgen trong máu để bảo vệ mẹ và thai khỏi hiện tượng nam hóa do tăng androgen. Tuy nhiên, thừa androgen quá mức sẽ gây nhiều bất lợi cho cả mẹ và thai, nhất là gây nam hóa ở thai nhi là bé gái, tình trạng nam hóa ở mẹ và thai này đôi khi không hồi phục. Biểu hiện lâm sàng của cường androgen trong thai kỳ có thể bao gồm các dấu hiệu nhẹ như mụn trứng cá hoặc rậm lông, đến biểu hiện nghiêm trọng hơn với các dấu hiệu nam hóa ở mẹ, bao gồm hói trán, phì đại âm vật và giọng trầm. Khi đánh giá một thai phụ mắc chứng tăng androgen, mục tiêu là xác định nguồn gốc của tình trạng dư thừa androgen, xác định nguy cơ nam hóa bào thai và phân biệt giữa các nguyên nhân lành tính và ác tính gây tăng tiết androgen trong thai kỳ.

ANDROGEN TĂNG TRONG THAI KỲ: SINH LÝ BÌNH THƯỜNG

Nồng độ androgen trong huyết thanh tăng lên trong thai kỳ. Nồng độ testosterone ở phụ nữ không mang thai (không có PCOS) thường < 50 ng/dL (1,7 nmol/L), mức testosterone khi mang thai bình thường nằm trong khoảng 50 đến 120 ng/dL (1,7 đến 4,2 nmol/L)[1]. Thai kỳ bình thường được đặc trưng bởi sự gia tăng dần dần nồng độ androgen trong huyết thanh của người mẹ, dẫn đến mức testosterone đạt đỉnh khi sinh[2].

Nguồn chính của tăng sản xuất androgen trong thai kỳ là buồng trứng của người mẹ, ngoài ra, tuyến thượng thận của mẹ và tuyến thượng thận của thai nhi cũng góp phần vào sự gia tăng sinh lý này của androgen[3]. Androgen đóng vai trò là chất nền để sản xuất estrogen thông qua quá trình thơm hóa bởi nhau thai và được cho là có vai trò trong việc duy trì thai kỳ và khởi phát chuyển dạ[3].

Cơ chế sinh lý bảo vệ mẹ và thai nhi khỏi chứng tăng tiết androgen

Cơ chế bảo vệ mẹ

Mặc dù có những gia tăng về mặt sinh lý nhưng phụ nữ thường không gặp phải các triệu chứng hoặc dấu hiệu lâm sàng đáng kể của chứng tăng tiết androgen như mụn trứng cá hoặc rậm lông[4–6]. Một số cơ chế sẽ bảo vệ mẹ khỏi tình trạng tăng androgen sinh lý trong thai kỳ. Thứ nhất, mức globulin liên kết với hormone giới tính (Sex hormone–binding globulin – SHBG) ngày càng tăng có thể ràng buộc mức độ tăng testosterone tự do lưu hành trong máu, qua đó hạn chế hoạt tính sinh học của nó. Một yếu tố bảo vệ khác là aromatase nhau thai, một loại enzyme chuyển đổi tiền chất androgen thành estrogen. Nồng độ androgen tăng lên trong thai kỳ từ cả nguồn gốc của mẹ và thai nhi đóng vai trò là chất nền cho aromatase nhau thai để chuyển đổi tiền chất androgen thành estrogen. Như vậy, nhau thai bảo vệ người mẹ khỏi tác động tiềm ẩn của nguồn androgen dư thừa từ mẹ hoặc thai nhi[7].

Cơ chế bảo vệ thai nhi

Aromatase nhau thai cũng giúp bảo vệ thai nhi nữ khỏi bị nam hóa bằng cách chuyển đổi nội tiết tố androgen thành estrogen. Tuy nhiên, khi có hiện tượng tăng tiết androgen bệnh lý nghiêm trọng, khả năng hoạt động của hệ thống có thể bị quá tải.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

Thai phụ bị ảnh hưởng bởi tình trạng tăng androgen trong thai kỳ ban đầu có thể nhận thấy sự xuất hiện của các triệu chứng như rậm lông và mụn trứng cá. Đối với những trường hợp nghiêm trọng hơn, có thể xảy ra các dấu hiệu nam hóa, bao gồm hói vùng trán, phì đại âm vật và giọng nói trầm hơn. Mặc dù chứng rậm lông và mụn trứng cá sẽ thuyên giảm khi nồng độ androgen giảm, nhưng các dấu hiệu nam hóa có thể không đảo ngược.

Thai nhi

Đối với bào thai nữ, sự tiếp xúc androgen tăng cao giữa tuần thứ 7 và tuần thứ 12 của quá trình phát triển có thể dẫn đến sự kết hợp một phần hoặc toàn bộ môi âm hộ và phì đại âm vật. Sau tuần thứ 12 của thai kỳ, phì đại âm vật vẫn có nguy cơ xảy ra nhưng sự hợp nhất giữa hai môi âm hộ không xảy ra. Trong một số trường hợp, tình trạng tăng androgen thai kỳ được phát hiện đầu tiên sau sinh do nam hóa ở bé gái sơ sinh. Sự phát triển của bào thai nam không bị ảnh hưởng bởi tình trạng tăng androgen của mẹ.

NGUYÊN NHÂN

Nguyên nhân gây tăng androgen trong thai kỳ bao gồm những nguyên nhân tồn tại trước khi mang thai và những nguyên nhân xảy ra trong bối cảnh mang thai. Các tình trạng tồn tại trước khi mang thai bao gồm PCOS và tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh (CAH). PCOS là nguyên nhân phổ biến nhất gây ra chứng rậm lông ở phụ nữ, nhưng hiếm khi gây ra hiện tượng nam hóa ở mẹ hoặc thai nhi trong thời kỳ mang thai[8]. CAH là một bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, là một nguyên nhân khác gây rậm lông ở phụ nữ. CAH của bà mẹ cũng không được cho là sẽ dẫn tới hiện tượng nam hóa ở bà mẹ hoặc thai nhi trong thai kỳ do khả năng tạo hương thơm mạnh mẽ của nhau thai. Đáng lưu ý, hầu hết các trường hợp thai nhi nam hóa là do tăng androgen từ nguồn bào thai, chẳng hạn như tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh (CAH) ở thai nhi do thiếu hụt 21–hydroxylase. Nam hóa thai nhi do nguồn tăng nội tiết tố androgen từ mẹ ít gặp hơn.

Các tình trạng xảy ra trong quá trình mang thai bao gồm các khối u buồng trứng, bao gồm u thể vàng và u nang theca lutein của buồng trứng, cả hai đều lành tính và thoái triển trong giai đoạn sau sinh. Các nguyên nhân hiếm gặp khác gây tăng androgen trong thai kỳ bao gồm thiếu hụt men aromatase ở nhau thai, phơi nhiễm androgen ngoại sinh và các khối u ác tính ở buồng trứng và tuyến thượng thận.

ĐÁNH GIÁ CHẨN ĐOÁN

Việc chẩn đoán chứng tăng androgen trong thai kỳ là dựa vào lâm sàng và việc phát hiện các dấu hiệu tăng androgen hoặc nam hóa ở mẹ trong thời kỳ mang thai. Trong một số ít trường hợp, chẩn đoán có thể được thực hiện hồi cứu bằng việc phát hiện bào thai nữ đã được nam hóa vào thời điểm sinh nở.

Mục tiêu

Khi đánh giá một phụ nữ mắc chứng tăng tiết androgen khi mang thai, các mục tiêu quan trọng nhất là:

– Xác định nguy cơ nam hóa tiềm ẩn đối với thai nhi nữ.

– Xác định nguồn gốc của sự dư thừa androgen và phân biệt nguyên nhân lành tính và ác tính.

– Xác định nhu cầu can thiệp. Đối với phụ nữ mang thai bị nam hóa có nồng độ testosterone toàn phần trong huyết thanh rất cao và khối u buồng trứng rắn gợi ý khối u buồng trứng tiết androgen hoặc u hoàng thể, phẫu thuật cắt bỏ khối u có thể ngăn ngừa nam hóa bào thai nữ.

Đánh giá nguy cơ nam hóa ở bào thai

Mức độ của nguy cơ này phụ thuộc vào một số yếu tố, bao gồm thời điểm bắt đầu tăng sản xuất androgen ở người mẹ, mức độ và loại tăng androgen, cũng như khả năng nhau thai chuyển đổi testosterone thành estrogen. Mức độ nam hóa là nghiêm trọng nhất nếu sự gia tăng sản xuất androgen của mẹ bắt đầu trong ba tháng đầu tiên vì đó là thời điểm bộ phận sinh dục ngoài của phụ nữ phát triển. Nguy cơ nam hóa bào thai khác nhau tùy thuộc vào nguồn androgen cơ bản. Nam hóa bào thai xảy ra ở một số phụ nữ mang thai bị nam hóa có nang hoàng thể nhưng cực kỳ hiếm gặp ở những người có u nang theca lutein. Sự khác biệt này là do u nang theca lutein thường xuất hiện trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba, sau thời điểm hợp nhất môi ở thai nhi nữ[9], trong khi u hoàng thể có nhiều khả năng xuất hiện trong tam cá nguyệt thứ nhất.

Xác định giới tính là bước đầu tiên khi xác định nguy cơ nam hóa. Việc xét nghiệm sàng lọc ADN không tế bào (cfDNA) trước khi sinh (hay còn gọi là NIPT) để tìm DNA của thai nhi trong tuần hoàn của mẹ hiện nay cho phép xác định giới tính của thai nhi nữ có nguy cơ ngay từ tuần thứ 9 của thai kỳ. Nếu thai nhi là nữ, can thiệp phẫu thuật sớm để loại bỏ khối u tiết hormone có thể hạn chế sự nam hóa của thai nhi.

Đánh giá nguồn thừa androgen

Xét nghiệm nội tiết tố

Mức độ nghiêm trọng của chứng tăng tiết androgen có thể được đánh giá bằng cách định lượng testosterone huyết thanh, androstenedione, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) và, trong một số trường hợp, globulin gắn với hormone giới tính (SHBG). Trong khi nồng độ androgen trong huyết thanh giúp phân biệt giữa các nguyên nhân lành tính và ác tính của tình trạng dư thừa androgen ở phụ nữ không mang thai, thì lợi ích của các xét nghiệm này ít chắc chắn hơn ở phụ nữ mang thai bị tăng androgen vì các tổn thương lành tính như nang hoàng thể và u nang theca lutein có thể liên quan đến nồng độ testosterone cực cao (11.000 ng/dL trong một báo cáo trường hợp). Tuy nhiên, điều quan trọng là lượng androgen tăng cao trong thai kỳ do các nguồn lành tính sẽ bình thường hóa sau ba tuần sau khi sinh. Không khuyến cáo lấy máu dây rốn vì nguy cơ sẩy thai nhỏ từ thủ thuật này. Ngoài ra, về mặt kỹ thuật, quy trình này không thể thực hiện được cho đến khi thai được 18 đến 20 tuần, sau thời điểm xảy ra hiện tượng nam hóa ở bào thai nữ.

Bảng 1. Nguyên nhân gây tăng androgen ở thai kỳ*.

Bệnh Luteoma
U nang Theca lutein
Quản lý androgen ngoại sinh
Thiếu hụt aromatase nhau thai
Khối u tế bào Sertoli–Leydig
Các khối u buồng trứng khác
Khối u Krukenberg (ung thư đường tiêu hóa di căn đến buồng trứng)
Khối u tuyến thượng thận (u tuyến và ung thư biểu mô)

*Không bao gồm các nguyên nhân gây tăng androgen trước khi mang thai, bao gồm PCOS và tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh (CAH).

Siêu âm vùng chậu

Những phụ nữ có biểu hiện tăng androgen cấp tính trong thai kỳ cần siêu âm vùng chậu để xác định các nguồn nội tiết tố androgen dư thừa tiềm ẩn ở buồng trứng, bao gồm các khối u buồng trứng. Siêu âm rất hữu ích

trong việc phân biệt giữa các khối u buồng trứng rắn với nang hoặc giữa bệnh buồng trứng một bên và hai bên. Chuyên gia hình ảnh thường quyết định phương pháp qua âm đạo và/hoặc qua bụng dựa trên tình trạng lâm sàng. Nói chung, ở giai đoạn đầu của thai kỳ, buồng trứng được quan sát rõ hơn qua đường âm đạo bằng đầu dò tần số cao. Trong tam cá nguyệt thứ ba, buồng trứng không ở gần âm đạo và siêu âm qua ngả bụng thường được sử dụng, nhưng trong một số trường hợp, buồng trứng có thể nằm trong túi cùng và siêu âm qua âm đạo cũng sẽ hữu ích.

Phụ nữ có khối u nguyên bào nuôi thai kỳ và nồng độ gonadotropin màng đệm ở người (hCG) rất cao có thể chứa u nang theca lutein buồng trứng. Vì vậy, khi siêu âm thấy khối nang buồng trứng, cần loại trừ bệnh nguyên bào nuôi và các tình trạng hCG cao khác.

Khối buồng trứng (rắn)

– Khối đặc thường là u nang hoàng thể một bên hoặc hai bên. U hoàng thể thường lớn (> 4 cm) và chủ yếu là đặc trên siêu âm với hình ảnh Doppler cho thấy tăng lưu lượng máu động mạch và tĩnh mạch. Khối đặc một bên làm tăng khả năng ác tính, nhưng vẫn có thể là u hoàng thể. Nếu có thể phát hiện u nang hoàng thể qua siêu âm, thường có chỉ định theo dõi. Nếu không, tư vấn nguy cơ ung thư và sinh thiết có thể được chỉ định.

– Trong những trường hợp rất hiếm, khối sản xuất androgen một bên, rắn có thể đại diện cho khối u tế bào Sertoli–Leydig. Cần phải xem xét tư vấn về ung thư để xác định khả năng mắc bệnh ác tính. Chụp cộng hưởng từ (MRI) cũng có thể hữu ích để xác định thêm đặc tính của khối.

– Khối u buồng trứng hai bên, ngoại trừ khối u Krukenberg rất hiếm gặp, hiếm khi ác tính.

– Khối u Krukenberg là di căn buồng trứng của các khối u nguyên phát ở đường tiêu hóa mà bằng cách nào đó kích hoạt mô đệm buồng trứng. Những trường hợp này rất hiếm, nhưng tỷ lệ 80% bị hai bên có thể là đầu mối cho nguyên nhân hiếm gặp này của chứng tăng androgen máu thai kỳ.

Mặc dù một khối đặc ở buồng trứng trên siêu âm vùng chậu làm tăng nghi ngờ ác tính, nhưng nếu khối đó có đặc điểm của u hoàng thể, có thể cân nhắc theo dõi cho đến sau khi sinh. Luteomas sẽ thoái lui vài tuần sau khi sinh. Khối rắn không thoái lui sau sinh sẽ làm tăng nghi ngờ ác tính.

Nếu siêu âm không xác định được nguồn gốc của chứng tăng androgen ở buồng trứng thì nên tiến hành điều tra các nguồn gốc tuyến thượng thận, bao gồm cả bệnh ác tính.

Xác định mức độ nam hóa của bào thai

Vì vậy, việc xác định giới tính thai nhi có thể quan trọng trong việc phân tầng nguy cơ tổng thể. Khả năng siêu âm dự đoán giới tính thai nhi không đáng tin cậy cho đến khi phân biệt được cơ quan sinh dục ngoài. Việc sử dụng xét nghiệm NIPT đã được chứng minh là có thể dự đoán giới tính thai nhi sau 9 tuần và cần được xem xét. Có thể thực hiện phẫu thuật để ngăn chặn tình trạng nam hóa thêm nếu giới tính của thai nhi là nữ và nguy cơ nam hóa cao.

Hình ảnh tuyến thượng thận

Nếu không nhìn thấy khối buồng trứng trên siêu âm, nên thực hiện chụp ảnh tuyến thượng thận bằng MRI với độ dày lát cắt từ 2 đến 3 mm để tìm khối u tuyến thượng thận tiết androgen (lành tính hoặc ung thư biểu mô vỏ thượng thận). Ở phụ nữ mang thai, MRI thường được ưu tiên hơn chụp cắt lớp vi tính (CT) để tránh bức xạ ion hóa. Sử dụng cường độ từ trường thấp hoặc trung bình, hình ảnh T1 và T2 thường có thể phân biệt u tuyến lành tính với u ác tính.

Nội soi ổ bụng

Có rất ít thông tin về việc sử dụng nội

soi ổ bụng trong đánh giá tình trạng tăng androgen trong thai kỳ, nhưng nội soi ổ bụng để loại bỏ u hoàng thể hoặc khối u buồng trứng sẽ hữu ích ở những phụ nữ bị nam hóa trong ba tháng đầu. Nếu tiền sử, khám thực thể (nam hóa), đánh giá androgen và hình ảnh cho thấy có khối u, nội soi ổ bụng hoặc phẫu thuật nội soi có thể được chỉ định để chẩn đoán và loại bỏ khối u. Đôi khi, phẫu thuật là cần thiết đối với các u thể vàng lớn dẫn đến xoắn buồng trứng.

Tình trạng tăng androgen khi mang thai là không phổ biến. Một lịch sử cẩn thận thường có thể xác định liệu chứng tăng tiết androgen có trước khi mang thai hay không, gợi ý hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS) và/hoặc tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh (CAH). Bệnh sử cũng nên thăm dò bất kỳ nguồn androgen ngoại sinh nào. Trong trường hợp chứng tăng tiết androgen là mới và có ý nghĩa lâm sàng, cần phải tìm kiếm nguyên nhân. Trong hầu hết các trường hợp, tình trạng tăng androgen mới xảy ra trong thai kỳ là do u thể vàng hoặc u nang lutein của buồng trứng. Trong một số ít trường hợp, không tìm thấy nguyên nhân.

Nguồn buồng trứng

Hội chứng buồng trứng đa nang

Phụ nữ mắc PCOS có nồng độ androgen trong huyết thanh khi mang thai cao hơn phụ nữ bình thường[19] nhưng không đủ cao để gây nam tính hóa (trừ khi họ cũng phát triển u nang theca lutein).

Ung thư hoàng thể

Phụ nữ mắc ung thư hoàng thể có nồng độ testosterone, dihydrotestosterone và androstenedione trong huyết thanh cao hơn nhiều so với phụ nữ mang thai bình thường hoặc phụ nữ mang thai mắc PCOS. Rậm lông ở bà mẹ hoặc nam hóa xuất hiện ở khoảng 30 – 35% các trường hợp được báo cáo về bệnh u hoàng thể khi mang thai. Một số phụ nữ bị u thể vàng khi mang thai có các triệu chứng liên quan đến khối do chèn ép niệu quản, tắc nghẽn đường tiết niệu hoặc xoắn buồng trứng[10]. Luteomas cũng có thể không có triệu chứng và chỉ được phát hiện khi siêu âm sản khoa định kỳ hoặc mổ lấy thai[6]. Luteomas không phải là khối u thực sự, đúng hơn, chúng là những khối tăng sản của các tế bào lutein lớn sinh sôi nảy nở dưới ảnh hưởng của gonadotropin màng đệm ở người (hCG), sau đó thoái triển và biến mất trong vòng hai đến ba tuần sau khi sinh[10–12]. Chúng thường có đường kính từ 6 đến 10 cm (từ 1 đến 25 cm) và tuy có giới hạn rõ nhưng không có vỏ bọc.

Phụ nữ mang thai bị u hoàng thể có thể có các dấu hiệu tăng tiết androgen ở mức độ vừa phải (mụn trứng cá, rậm lông), nhưng trong khoảng 30 – 35% trường hợp, phụ nữ sẽ có các dấu hiệu nam hóa. Nếu người mẹ có dấu hiệu nam hóa thì có 80% khả năng thai nhi nữ cũng sẽ bị nam hóa. Nếu người mẹ không bị nam hóa thì thai nhi cũng không. Khi ước tính nguy cơ nam hóa thai nhi trong tử cung, các yếu tố quan trọng bao gồm giới tính của thai nhi, thời gian tiếp xúc với androgen và quan trọng nhất là giai đoạn mang thai mà phơi nhiễm xảy ra (nguy cơ lớn nhất trong ba tháng đầu).

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Các nang Theca lutein

Các nang Theca lutein bao gồm các tế bào theca interna bị lutein hóa và phì đại. Dạng này thường ở hai bên, nhiều nang, thoái triển sau khi sinh và do đó không cần điều trị bằng phẫu thuật. Trên siêu âm, nhiều u nang giảm âm được nhìn thấy với hình dạng "nan hoa và bánh xe". Việc thiếu thành phần rắn giúp phân biệt u nang lutein với nang hoàng thể hoặc khối u ác tính. U nang Theca lutein

Bảng 2. Chẩn đoán phân biệt các nguyên nhân tăng androgen trong thai kỳ.

Đặc trưng	Bệnh Luteoma	U nang Theca lutein	Khối u Sertoli–Leydig	Khối u Krukenberg
U ở 2 bên buồng trứng	Khoảng 47%	Khoảng 96%	Khoảng 5%	> 80%
Mẹ dư thừa androgen	Khoảng 35%	Khoảng 30%	69 đến 87%	80 - 100%
Nam hóa bào thai	Cao nếu mẹ bị nam hóa	Rất hiếm	Cao nếu mẹ bị nam hóa	80 - 100%
Ác tính	0%	0%	Khoảng 45%	100%
Siêu âm	– Khối rắn hoặc nang; thường lớn hơn 4 cm. – Đa nhân trong 50% trường hợp; đơn phương hoặc song phương; Doppler dòng màu cho thấy sự lưu thông dồi dào.	Nhiều u nang giảm âm có hình dạng "nan hoa và bánh xe"; thiếu thành phần rắn	Rắn, đơn độc và thường đơn phương	Điển hình là khối u buồng trứng hai bên
Nồng độ androgen (Tức là testosterone)	Tăng	Tăng	Tăng	Tăng

phổ biến hơn trong các tình trạng có nồng độ hCG cao, bao gồm mang thai trứng và đa thai. Bệnh nguyên bào nuôi nên được loại trừ ở những phụ nữ có u nang theca lutein trong giai đoạn đầu của thai kỳ. Kích thước buồng trứng chứa u nang theca lutein ở phụ nữ mang thai có thể từ bình thường đến 10 – 15 cm; u nang lớn có thể gây ra các triệu chứng áp lực rắc rối. Phụ nữ mang thai mắc chứng rậm lông từ trước chẳng hạn như những người mắc PCOS có nhiều khả năng bị u nang theca lutein là nguồn gốc của tình trạng dư thừa androgen.

Khối u buồng trứng ác tính gây nam hóa

Nguyên nhân nghiêm trọng nhất của tình trạng nam hóa trong thai kỳ là các khối u buồng trứng và ung thư biểu mô vỏ thượng thận, may mắn là cả hai đều hiếm gặp. Các khối u nam hóa đã được báo cáo ở một số phụ nữ mang thai bao gồm khối u tế bào Sertoli–Leydig và khối u Krukenberg (di căn buồng trứng của ung thư biểu mô đường tiêu hóa, đặc biệt là dạ dày).

– Khoảng 7% khối u buồng trứng xảy ra trong thai kỳ là ác tính. Tuy nhiên, nguy cơ mắc bệnh ác tính lên tới 50% nếu người phụ nữ bị nam hóa và có khối buồng trứng rắn một bên. Các khối u tế bào Sertoli–Leydig (trước đây gọi là u nguyên bào sợi) là một loại khối u mô đệm dây sinh dục tạo ra nồng độ androgen cao. Những khối u này rất hiếm, nhưng đôi khi được báo cáo ở phụ nữ mang thai. Giống như phụ nữ không mang thai, hầu hết phụ nữ mang thai (69 – 87%) có những khối u này đều bị nam hóa. Những khối u này bao gồm các ống sinh tinh và các cấu trúc giống như lưới tinh hoàn. Mặc dù phần lớn là lành tính nhưng tỷ lệ ác tính cao hơn ở phụ nữ không mang thai (40 – 50% so với 12 – 22%). Androgen trong huyết thanh tăng rõ rệt, mặc dù điều này không phân biệt được nguồn androgen lành tính và ác tính. Nồng độ inhibin A trong huyết thanh có thể tăng ở những khối u này nhưng không tăng ở u hoàng thể hoặc nang theca lutein.

– Tỷ lệ sống sót chung của bệnh nhân có khối u mô đệm dây sinh dục nói chung dường như tương đương với phụ nữ không mang thai (tỷ lệ sống sót sau 5 năm đối với giai đoạn I là 100% và đối với giai đoạn II – IV là 70%).

– Khối u Krukenberg là di căn buồng trứng của các khối u nguyên phát ở đường tiêu hóa, bằng cách nào đó kích hoạt chất đệm xung quanh để sản xuất androgen, có lẽ thông qua cơ chế tự tiết hoặc cận tiết. Chúng là những khối u rắn và 80% là khối u hai bên. Hầu hết số ít phụ nữ mang thai có những khối u này được báo cáo trong tài liệu đều mắc chứng

rậm lông hoặc nam hóa, và một nửa số trẻ sinh ra đã bị nam hóa.

Nguồn tuyến thượng thận

U tuyến thượng thận – U tuyến thượng thận lành tính tiết androgen là một nguyên nhân cực kỳ hiếm gặp gây nam hóa ở mẹ và thai nhi, nhưng đã có báo cáo trường hợp.

Ung thư biểu mô vỏ thượng thận — Ung thư biểu mô vỏ thượng thận được chẩn đoán ở phụ nữ mang thai (được phát hiện bằng hình ảnh tuyến thượng thận[chụp cộng hưởng từ (MRI)]) là cực kỳ hiếm. Những khối u này có xu hướng tiết ra cortisol thường xuyên hơn so với các khối u tiết androgen hoặc androgen và cortisol, và tiên lượng trên thai là xấu. Tuy nhiên, một trường hợp nam hóa của mẹ và thai nhi đã được mô tả ở một phụ nữ mắc ung thư biểu mô tuyến thượng thận tiết cortisol và androgen.

Tiếp xúc với androgen ngoại sinh – Việc sử dụng androgen ngoại sinh cho phụ nữ mang thai đã gây ra dấu hiệu dư thừa androgen ở phụ nữ và nam hóa bào thai nữ. Nguy cơ lớn nhất đối với thai nhi nữ là trong ba tháng đầu tiên.

Trước đây, đã có trường hợp thai nhi bị nam hóa sau khi tiếp xúc với progestin liều rất cao, đáng chú ý nhất là norethindrone (40 đến 60 mg/ngày), được sử dụng sớm trong thai kỳ để ngăn ngừa sẩy thai. Tuy nhiên, việc tiếp xúc với progestin không còn được coi là nguy cơ gây nam hóa bào thai vì liều progestin cao không còn được sử dụng nữa.

Thiếu hụt aromatase nhau thai – P450 aromatase (CYP19A1) cần thiết cho quá trình tổng hợp estrogen từ tiền chất androgen. Thiếu Aromatase là một rối loạn gen lặn trên nhiễm sắc thể thường do đột biến gen CYP19A1. Biểu hiện sớm nhất có thể là trong thời kỳ bào thai với thai nhi (thai nhi nữ) và quá trình nam hóa của mẹ, xảy ra do đơn vị nhau thai – thai nhi không thể chuyển đổi đầy đủ nội tiết tố androgen thành estrogen do hoạt động aromatase thấp. Các triệu chứng của mẹ có thể xảy ra sớm nhất là ở tuần thứ 12. Vai trò của các dạng đa hình khác nhau trong CYP19A1 vẫn chưa được xác định.

Các rối loạn bào thai khác như CAH gây ra hiện tượng nam tính hóa bào thai nhưng không gây nam hóa ở mẹ

SỰ QUẢN LÝ

Các lựa chọn điều trị cho phụ nữ mắc chứng tăng androgen khi mang thai còn hạn chế. Không có liệu pháp y tế; hầu hết phụ nữ được điều trị bảo tồn (theo dõi), trong khi một số phải phẫu thuật nếu có chỉ định.

Liệu pháp y tế

Không có lựa chọn dùng thuốc nào cho phụ nữ mắc chứng tăng tiết androgen khi mang thai. Không giống như phụ nữ không mang thai có triệu chứng tăng tiết androgen, việc sử dụng thuốc tránh thai kết hợp estrogen–progestin đường uống và/hoặc thuốc đối kháng thụ thể androgen như spironolactone bị chống chỉ định trong thai kỳ.

Theo dõi

Theo dõi là chiến lược quản lý phổ biến nhất. Khi xác định được bào thai nam, mối lo ngại về nam hóa sẽ được loại bỏ.

– U hoàng thể – Nếu biểu hiện lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh phù hợp với u hoàng thể, thì việc điều trị bảo tồn bao gồm theo dõi hình ảnh sau sinh, là một lựa chọn vì tổn thương sẽ tự khỏi sau khi sinh. Mặt khác, nếu khối u được phát hiện ở quý thứ hai và có kích thước lớn (>5 cm) và/hoặc gây ra các triệu chứng thì nên thực hiện phẫu thuật cắt bỏ để tránh nguy cơ xoắn buồng trứng.

Ngoài ra, phẫu thuật đôi khi được thực

hiện nếu người mẹ bị nam hóa, thai nhi là nữ và có kết quả siêu âm gợi ý đến u hoàng thể. Tùy thuộc vào thời điểm, quá trình nam hóa có thể được ngăn chặn hoặc giảm thiểu. Tuy nhiên, lợi ích của phương pháp này luôn phải được cân nhắc trước những rủi ro tiềm ẩn của phẫu thuật.

– U nang theca lutein – Mặc dù 30% phụ nữ có u nang theca lutein có biểu hiện nam hóa, nhưng chỉ có một trường hợp trẻ sơ sinh nữ bị nam hóa được báo cáo; tất cả trẻ sơ sinh nữ khác đều bình thường. Điều trị thận trọng (quan sát, siêu âm vùng chậu nhiều lần) vì các u nang này sẽ tiêu đi sau khi sinh. Tuy nhiên, một số nang theca lutein có thể trở nên rất lớn và gây ra các triệu chứng chèn ép.

Phẫu thuật

Nếu bệnh sử, khám thực thể (nam hóa), xét nghiệm androgen và hình ảnh học cho thấy khối u buồng trứng hoặc tuyến thượng thận tiết androgen ác tính, khuyến cáo nên phẫu thuật cắt bỏ khối u khẩn cấp bất kể tam cá nguyệt nào.

Luteomas gây ra các triệu chứng liên quan đến chèn ép cũng có thể cần phải phẫu thuật khẩn cấp. Can thiệp phẫu thuật sớm để loại bỏ u hoàng thể cũng có thể được chỉ định để hạn chế nam hóa ở cả mẹ và thai nhi, vì các dấu hiệu nam hóa, bao gồm phì đại âm vật, là không thể đảo ngược. Lợi ích của phương pháp này phải luôn được cân nhắc với những rủi ro tiềm ẩn của phẫu thuật.

TÓM TẮT VÀ KIẾN NGHỊ

Chứng tăng androgen ở phụ nữ mang thai có thể gây rậm lông và nam tính hóa ở người mẹ và nam hóa bào thai nữ. Việc bào thai nữ tiếp xúc với nồng độ androgen cao trong khoảng từ tuần thứ 7 – 12 của thai kỳ có liên quan đến nguy cơ nam hóa không thể đảo ngược; sau tuần thứ 12, việc phơi nhiễm với androgen chỉ có nguy cơ phì đại âm vật. Thai nhi nam không bị ảnh hưởng bất lợi bởi chứng tăng tiết androgen trong thai kỳ. Bệnh nhân cường androgen thai kỳ nên được tư vấn về lựa chọn xét nghiệm NIPT, xét nghiệm này đáng tin cậy để xác định giới tính vào tuần thứ 9 của thai kỳ. Trong trường hợp giới tính thai nhi được xác định là nữ, việc điều trị bằng phẫu thuật có thể được xem xét để giảm nguy cơ nam hóa thêm. Nguyên nhân phổ biến nhất của chứng tăng tiết androgen trong thai kỳ là u hoàng thể thai kỳ và u nang theca lutein. Nam hóa bào thai thường gặp ở phụ nữ mang thai bị nam hóa có u hoàng thể nhưng cực kỳ hiếm gặp ở những phụ nữ có nang theca lutein. Các nguyên nhân hiếm gặp của chứng tăng tiết androgen trong thai kỳ bao gồm u tuyến tiết androgen, ung thư biểu mô vỏ thượng thận và thiếu men aromatase ở nhau thai.

Chỉ định phẫu thuật bao gồm:

– Phụ nữ có hình ảnh cho thấy khối u ác tính ở buồng trứng hoặc tuyến thượng thận tiết androgen; những bệnh nhân này nên được chuyển đến chuyên gia phẫu thuật thích hợp để phẫu thuật cắt bỏ khối u bất kể tam cá nguyệt nào.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kuijper EA, Ket JC, Caanen MR, Lambalk CB. Reproductive hormone concentrations in pregnancy and neonates: a systematic review. Reprod Biomed Online 2013; 27:33.
2. Makieva S, Saunders PT, Norman JE. Androgens in pregnancy: roles in parturition. Hum Reprod Update 2014; 20:542.
3. Dréno B, Blouin E, Moyse D, et al. Acne in pregnant women: a French survey. Acta Derm Venereol 2014; 94:82.
4. Yang CS, Teeple M, Muglia J, Robinson-Bostom L. Inflammatory and glandular skin disease in pregnancy. Clin Dermatol 2016; 34:335.
5. Kaňová N, Bičíková M. Hyperandrogenic states in pregnancy. Physiol Res 2011; 60:243.
6. Hakim C, Padmanabhan V, Vyas AK. Gestational Hyperandrogenism in Developmental Programming. Endocrinology 2017; 158:199.
7. Deknuydt M, Dumont A, Bruyneel A, et al. Recurrent maternal virilization during pregnancy in patients with PCOS: two clinical cases. Reprod Biol Endocrinol 2018; 16:107.
8. Malinowski AK, Sen J, Sermer M. Hyperreactio Luteinalis: Maternal and Fetal Effects. J Obstet Gynaecol Can 2015; 37:715.
9. Burandt E, Young RH. Pregnancy luteoma: a study of 20 cases on the occasion of the 50th anniversary of its description by Dr. William H. Sternberg, with an emphasis on the common presence of follicle-like spaces and their diagnostic implications. Am J Surg Pathol 2014; 38:239.
10. Wadzinski TL, Altowaireb Y, Gupta R, et al. Luteoma of pregnancy associated with nearly complete virilization of genetically female twins. Endocr Pract 2014; 20:e18.
11. Masarie K, Katz V, Balderston K. Pregnancy luteomas: clinical presentations and management strategies. Obstet Gynecol Surv 2010; 65:575.