

ĐẶC ĐIỂM CÁC TRƯỜNG HỢP DẬY THÌ SỚM TRUNG ƯƠNG ĐÃ HOÀN TẤT ĐIỀU TRỊ VỚI ĐỒNG VẬN GnRH TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2 TỪ NĂM 2011 ĐẾN NĂM 2021

Huỳnh Thị Chi Lan¹, Huỳnh Thị Vũ Quỳnh¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Dậy thì sớm (DTS) đang được quan tâm vì tỉ lệ bệnh ngày càng tăng.

Mục tiêu: mô tả dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, nguyên nhân DTS trung ương ở trẻ đã hoàn tất điều trị với đồng vận GnRH tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 từ 01/06/2011-01/06/2021.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả loạt ca. Tất cả bệnh nhân đã kết thúc điều trị với đồng vận GnRH Bệnh viện Nhi Đồng 2 trong thời gian nghiên cứu.

Kết quả: 143 trẻ được khảo sát. Tuổi trung bình được chẩn đoán là $8,0 \pm 0,1$ ở nữ; $9,2 \pm 0,2$ ở nam, đa số là nữ. Thừa cân, béo phì chiếm 58,2% ở nữ; 100% ở nam. Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất ở bé gái là vú to, ở bé trai là xuất hiện lông mu, lông nách. Tuổi xương – tuổi thực trung bình: $2,4 \pm 0,1$ tuổi. LH nền trung bình: $2,5 \pm 0,3$ mIU/mL. Khi thực hiện nghiệm pháp kích thích GnRH, 96,5% bệnh nhân có nồng độ LH 5 mIU/mL ở thời điểm 30 phút. Bất thường trên MRI não chiếm 10%, thường gặp nhất là microadenoma.

Kết luận: Dậy thì sớm trung ương thường gặp ở giới nữ với triệu chứng thường gặp là vú to và lông mu. Đa số dậy thì sớm trung ương là vô căn; 10% có bất thường vùng hạ đồi-tuyến yên.

Từ khóa: dậy thì sớm, GnRH.

Viết tắt: DTS: dậy thì sớm; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone, MRI: Magnetic Resonance Imaging, LH: Luteinizing hormone.

ABSTRACT

THE CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY WHO FINISHED GnRH AGONIST THERAPY IN CHILDREN'S HOSPITAL 2 FROM 2011 TO 2021

Huynh Thi Chi Lan, Huynh Thi Vu Quynh

* Ho Chi Minh City Journal of Medicine * Vol. 26 - No 1 - 2022: 274-281

Background: Central precocious puberty (CPP) is being concerned due to its increased incidence.

Objectives: To describe the characteristics of epidemiology, causes, clinical signs, laboratory findings of patients with CPP who finished GnRH agonist treatment at Children's Hospital 2 from 01/06/2011-01/06/2021.

Method: Case-series study. All patients who completed GnRH agonist therapy in the period of the study.

Results: There were 143 cases. The mean age was 8.0 ± 0.1 yrs in girls; 9.2 ± 0.2 yrs in boys, most of them were female. The rate of overweight and obesity was 58.2% in girls, 100% in boys. The most common symptom was breast development in females; pubic hair and axillary hair in males. Mean bone age - chronological bone: 2.4 ± 0.1 yrs. Mean basal LH: 2.5 ± 0.3 mIU/mL. In the GnRH stimulation test, 96.5% cases had peak LH ≥ 5 mIU/mL at 30 minutes. 10% cases had abnormality in brain MRI, microadenoma was the most common lesion.

Conclusions: CPP was more common in females. Most common symptoms were breast development and pubic hair. Most cases were idiopathic, 10% caused by hypothalamus-pituitary lesions.

¹Bộ môn Nhi, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Tác giả liên lạc: BS. Huỳnh Thị Chi Lan ĐT: 0336729479

Email: chilan5410@gmail.com

Keywords: central precocious puberty, GnRH

ĐẶT VẤN ĐỀ

Dậy thì sớm trung ương là kết quả của tình trạng hoạt hóa trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục dẫn đến sự phát triển các đặc tính sinh dục thứ phát trước 8 tuổi ở trẻ nữ và trước 9 tuổi ở trẻ nam. Ngày nay, cùng với sự phát triển của kinh tế xã hội và chất lượng cuộc sống, xu hướng giảm dần độ tuổi khởi phát dậy thì đã được báo cáo ở cả các nước phát triển và các nước đang phát triển^(1,2). Nếu không được điều trị, DTS dẫn đến cốt hóa sụn tăng trưởng sớm, gây ảnh hưởng chiều cao trưởng thành. Ngoài ra, trẻ DTS có thể đối mặt với một loạt các nguy cơ khác như rối loạn tâm lý, bị xâm hại tình dục, quan hệ tình dục sớm⁽³⁾. Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu về dậy thì sớm trung ương ở trẻ em. Tuy nhiên, tại Việt Nam, dậy thì sớm chỉ mới được quan tâm khoảng 10 năm gần đây, những công trình nghiên cứu về DTS chưa nhiều. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mô tả đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng và nguyên nhân dậy thì sớm trung ương ở trẻ em đã hoàn tất điều trị với đồng vận GnRH tại bệnh viện Nhi Đồng 2 từ 01/06/2011-01/06/2021.

ĐỐI TƯỢNG-PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị DTS trung ương tại bệnh viện Nhi Đồng 2 và đã kết thúc điều trị trong thời gian từ 01/06/2011-01/06/2021.

Tiêu chí đưa vào

Trẻ được chẩn đoán DTS trung ương:

- Phát triển các đặc tính sinh dục thứ phát <8 tuổi ở nữ và <9 tuổi ở nam; và

- Tuổi xương lớn hơn tuổi thực ≥ 1 tuổi; và

Giá trị LH huyết thanh cơ bản $\geq 0,3$ mIU/mL; hoặc nghiệm pháp kích thích GnRH dương tính với LH >5 mIU/mL và/hoặc

Estradiol huyết thanh ở nữ >20 pg/L; testosterone huyết thanh ở nam >1 nmol/L.

Được điều trị DTS trung ương bằng triptorelin:

- Theo phác đồ Bệnh viện Nhi Đồng 2: thuốc điều trị là triptorelin 3,75mg

- Liều lượng: $\frac{1}{2}$ lọ nếu trẻ <20 (kg), 1 lọ nếu trẻ ≥ 20 (kg), tiêm bắp mỗi 4 tuần.

Đã hoàn tất điều trị trong thời gian từ 01/06/2011-01/06/2021. Chỉ định ngừng điều trị:

- Tuổi thực khoảng 11 tuổi.

- Tuổi xương khoảng 12 tuổi.

- Đạt được mục đích điều trị.

Tiêu chí loại trừ

Kèm chẩn đoán DTS ngoại biên, hoặc DTS do suy giáp.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán DTS ngoại biên:

+ Phát triển các đặc tính sinh dục thứ phát < 8 tuổi ở nữ và <9 tuổi ở nam.

+ Có nguyên nhân gây DTS như: u buồng trứng, nang buồng trứng, u tinh hoàn, u thượng thận, u tế bào mầm, sử dụng hormone sinh dục ngoại sinh.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán DTS do suy giáp:

+ Phát triển các đặc tính sinh dục thứ phát <8 tuổi ở nữ và <9 tuổi ở nam.

+ FT4 thấp, TSH tăng theo giới hạn bình thường theo tuổi.

Bệnh nhân bỏ trị hoặc yêu cầu kết thúc liệu trình điều trị trước khi có chỉ định của bác sĩ.

Bệnh án hồi cứu: hồ sơ bệnh án không đủ trên 80% các thông tin theo bệnh án nghiên cứu.

Thu thập dữ liệu

Từ phòng khám ngoại trú Nội tiết của bệnh viện Nhi Đồng 2, mượn hồ sơ tái khám bệnh Dậy thì sớm trung ương đã kết thúc điều trị. Tại thời điểm chẩn đoán Dậy thì sớm trung ương, ghi nhận các thông tin sau từ bệnh án:

* Lâm sàng: vú to, lông mu, lông nách, mụn, kinh nguyệt, huyết trắng ở nữ; tăng kích thước tinh hoàn, dương vật, lông mu, lông nách, mụn và tốc độ tăng trưởng chiều cao, tình trạng dinh dưỡng ở cả hai giới. Bách phân vị cân nặng,

chiều cao, BMI xác định dựa theo biểu đồ tăng trưởng của tổ chức Y tế thế giới, thừa cân và béo phì khi BMI theo tuổi \geq bách phân vị thứ 85 và 95 (CDC 2000).

* Cận lâm sàng: nồng độ FSH, LH, estradiol (nữ) hoặc testosterone (nam), tuổi xương, siêu âm bụng, MRI sọ não, kết quả của nghiệm pháp kích thích Gonadotropin bằng aGnRH. Tuổi xương được xác định dựa vào Atlas tuổi xương của Greulich và Pyle.

Xử lý số liệu

Dữ liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm Epidata và Stata. Các biến số định lượng trình bày dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn hoặc trung vị (khoảng tứ vị), các biến số định tính trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ %. Tương quan giữa các biến số khảo sát bằng phép kiểm chi bình phương, phép kiểm Fisher. Giá trị $p \leq 0,05$: khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Y đức

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, số 544/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 14 tháng 9 năm 2020.

KẾT QUẢ

Trong thời gian từ 01/06/2011 đến 01/06/2021, chúng tôi ghi nhận 143 bệnh nhân DTS trung ương đã hoàn tất liệu trình điều trị với đồng vận GnRH và chọn vào nghiên cứu.

Đặc điểm dịch tễ

Dân số nghiên cứu gồm: 140 nữ, 3 nam. Tuổi trung bình của trẻ em DTS là $8,0 \pm 0,7$ tuổi, trong đó tuổi trung bình là $8,0 \pm 0,1$ tuổi ở trẻ nữ và $9,2 \pm 0,2$ tuổi ở trẻ nam.

Đặc điểm lâm sàng

BMI trung bình ở trẻ nữ: $18,6 \pm 0,2$; độ lệch chuẩn BMI: $0,8 \pm 0,8$. Tỷ lệ thừa cân, béo phì ở trẻ nữ: 58,2%. Trẻ nam, tất cả các trẻ đều thuộc nhóm thừa cân-béo phì. Chiều cao trung bình của hai nhóm trẻ nữ và nam: $135,1 \pm 0,5$ cm và $147,7 \pm 3,7$ cm, độ lệch chuẩn chiều cao lần lượt là $1,0 \pm 0,1$ và $1,6 \pm 0,7$.

Tuyến vú phát triển (từ mức độ B2) ở tất cả các trẻ nữ. Ở trẻ nam, tất cả bệnh nhân đều xuất hiện lông mu, lông nách, dương vật lớn và tinh hoàn lớn. Trung bình thể tích tinh hoàn: 10 ± 1 ml; trung bình chiều dài dương vật $6,7 \pm 0,6$ cm.

Tốc độ tăng chiều cao/năm trước điều trị trung bình là $9,5 \pm 0,6$ cm.

Bảng 1: Tỷ lệ phân bố theo lý do nhập viện ở nữ (n=140)

Đặc tính	Tần số	Tỷ lệ %
Vú to	110	78,6
Kinh nguyệt	22	15,8
Huyết trắng	5	3,6
Lông mu	2	1,4
Tổng	140	100

Bảng 2: Phân độ Tanner vú to và lông mu ở bé gái (n=140)

Triệu chứng	Tần suất	Tỷ lệ %	
Mức độ vú to	B1	0	0
	B2	58	41,4
	B3	73	52,1
	B4	8	5,7
	B5	1	0,7
Lông mu	P1	89	63,6
	P2	45	32,1
	P3	6	4,3
	P4	0	0
	P5	0	0

Đặc điểm cận lâm sàng

Về tuổi xương

Tuổi xương trung bình: $10,5 \pm 0,1$ tuổi, tuổi xương – tuổi thực trung bình: $2,4 \pm 0,1$ tuổi.

Về nồng độ hormon hướng sinh dục và sinh dục

Nồng độ LH nền trung bình (n=143): $2,5 \pm 0,3$ mIU/ml.

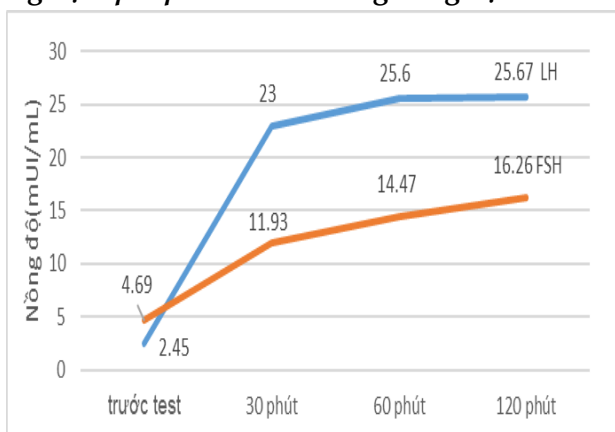
95,7% trường hợp có điểm cắt nồng độ LH nền trước điều trị $\geq 0,3$ mIU/ml.

Nồng độ FSH nền trung bình (n=143): $4,7 \pm 0,2$ mIU/mL.

Nồng độ estradiol trung bình ở trẻ nữ (n=140) là $50,2 \pm 3,3$ pmol/L.

Nồng độ testosterone trung bình ở trẻ nam (n=3) là $71,7 \pm 19,6$ ng/dL.

Nghiệm pháp kích thích bằng đồng vận GnRH



Hình 1: Nồng độ trung bình hormone hướng sinh dục trong nghiệm pháp kích thích bằng đồng vận GnRH

MRI não

Có 60 bệnh nhân (42%) được chụp MRI não để khảo sát nguyên nhân thực thể. 10% có bất thường vùng hạ đồi-tuyến yên, trong đó: 5% là vi u tuyến yên (microadenoma), hamartoma, u cuống tuyến yên và nang khe Rathke đều chiếm 1,7%.

Bảng 3: Phân bố đặc điểm MRI não theo giới tính (n=60)

	Nam (n, tỉ lệ)	Nữ (n, tỉ lệ)	Fisher Exact's test p = 0,28
Bình thường	2 (66,7%)	52 (91,2%)	
Bất thường	1 (33,3%)	5 (8,8%)	
Tổng	3 (100%)	57 (100%)	

Siêu âm tử cung-buồng trứng

Trung vị đường kính trước sau tử cung trên siêu âm là 11 mm (9-18 mm) và có 12% trẻ nữ phát hiện nang buồng trứng trên siêu âm.

BÀN LUẬN

Đặc điểm dịch tễ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bé gái mắc bệnh nhiều hơn hẳn so với bé trai, phù hợp với y văn và các nghiên cứu trước đây^(1,4). Tuổi được chẩn đoán DTS ở trẻ nam là 9,2 ± 0,2, lớn hơn trẻ nữ (8,0 ± 0,7 tuổi). Điều này là do sự phát triển các đặc tính sinh dục thứ phát như tăng kích thước dương vật hay tăng thể tích tinh hoàn thường khá kín đáo ở trẻ nam, do đó đối tượng này thường được đưa đến khám khá trễ.

Đặc điểm lâm sàng

Tỉ lệ thừa cân, béo phì ở nhóm trẻ nữ chiếm 58,2%, tương tự với nghiên cứu của Võ Thị Tường Vy (2017) và Huỳnh Thị Vũ Quỳnh (2017) với tỉ lệ thừa cân, béo phì ở trẻ DTS trung ương là trên 50%^(5,6). Theo dữ liệu trên 3409 trẻ nữ ở Hàn Quốc, trẻ thừa cân, béo phì có khả năng có kinh nguyệt sớm gấp 1,24 và 1,21 lần so với trẻ có BMI bình thường⁽²⁾. Kết quả từ 5 nghiên cứu đoàn hệ của Trung Quốc trên 1360 trẻ nữ cũng ghi nhận tỉ lệ dậy thì sớm ở trẻ béo phì cao hơn so với nhóm có cân nặng bình thường (RR = 2,44; 95%CI = 1,32 – 4,52)⁽⁷⁾. Ở nhóm trẻ nam, tất cả các trẻ trong nghiên cứu đều thuộc nhóm thừa cân-béo phì. Kết quả này không phù hợp với dữ liệu từ nghiên cứu của Kaplowitz P khi tác giả này ghi nhận trẻ nam béo phì lại liên quan đến dậy thì muộn⁽⁸⁾. Mặt khác, dữ liệu trên 17620 trẻ em tại Thành phố Thượng Hải, Trung Quốc ghi nhận tỉ lệ béo phì ở trẻ nam DTS khá cao, chiếm 25,98%⁽⁷⁾. Lý do khiến dữ liệu về mối liên quan giữa béo phì và thời điểm dậy thì ở trẻ nam còn hạn chế là do thời điểm bắt đầu khởi phát dậy thì ở trẻ nam rất khó xác định chính xác. Hơn nữa, dữ liệu phân tích dựa trên BMI ở trẻ nam có thể sai lệch vì mối tương quan giữa BMI và lượng mỡ cơ thể ở trẻ nam thấp hơn nhiều so với trẻ nữ.

Chiều cao trung bình của nhóm trẻ nữ và nam là 135,1 ± 0,5 cm và 147,7 ± 3,7 cm, với độ lệch chuẩn chiều cao lần lượt là 1,0 ± 0,1 và 1,6 ± 0,7; 33% trẻ có chiều cao vượt trội > bách phân vị 95th ở thời điểm được chẩn đoán. Kết quả này cao hơn so với chiều cao trung bình của dân số trong nghiên cứu của tác giả Võ Thị Tường Vy, với chiều cao trung bình là 128 ± 14,2 cm và ghi nhận 44,6% trẻ có chiều cao lớn hơn bách phân vị 95th⁽⁶⁾. Tác giả Lee HS khảo sát trên 84 trẻ gái DTS trung ương ghi nhận chiều cao trung bình trước điều trị là 129,4 ± 5,5 cm ở trẻ dưới 6 tuổi và 133,9 ± 3,9 cm ở trẻ trên 8 tuổi với độ lệch chuẩn tương ứng là 1,43 ± 1 và 1,01 ± 0,79⁽⁹⁾. Nhìn chung, sự dao động về chiều cao trước điều trị là do có sự khác biệt trong tiêu chuẩn chọn mẫu,

đặc điểm dinh dưỡng và chủng tộc của dân số nghiên cứu. Ngoài ra, một số trẻ trước khi bị dậy thì sớm có chiều cao thấp hơn trung bình thì khi dậy thì trẻ có sự gia tăng tốc độ phát triển chiều cao dẫn đến việc trẻ có chiều cao ở mức trung bình tại một thời điểm. Tuy nhiên, hầu hết các nghiên cứu đều có chỉ số độ lệch chuẩn lớn hơn 1 SD, phù hợp với tình trạng tiến triển chiều cao của trẻ dậy thì sớm. Tốc độ phát triển chiều cao trung bình tại thời điểm chẩn đoán là $9,5 \pm 0,6$ cm/năm, trong ở khi độ tuổi tiền dậy thì trẻ chỉ tăng 5-6 cm/năm. Thực tế là chúng tôi chỉ ghi nhận tốc độ phát triển chiều cao ở khoảng 1/5 số trẻ trong dân số nghiên cứu, điều này là do các phụ huynh ở Việt Nam thường ít theo dõi chiều cao cho trẻ tại nhà, chỉ nhận thấy trẻ lớn nhanh khi đến khám với chúng tôi. Tốc độ tăng chiều cao của dân số nghiên cứu chúng tôi khá tương đồng với báo cáo của Lee PA với 10,6 cm/năm nhưng cao hơn so với ghi nhận của Li WJ với 7,43 cm/năm^(10,11). Điều này có thể lý giải là do đây là thông tin chủ yếu dựa vào người nhà cung cấp cũng như kỹ thuật và phương tiện đo chiều cao khác nhau nên có thể có sai lệch khi ghi nhận thông tin.

Ở trẻ nữ, vú to là lý do thường gặp nhất đưa bệnh nhân đến khám bệnh, kể đến là kinh nguyệt. Theo tác giả Võ Thị Tường Vy, vú to cũng là triệu chứng thường gặp nhất khiến bệnh nhân đi khám bệnh, chiếm 68,8%⁽⁶⁾. Nghiên cứu của Kaplowitz P và cũng ghi nhận phần lớn trẻ nữ đều có biểu hiện vú to, số liệu lần lượt là 89% và 91,3%⁽⁸⁾. Về phát triển lông mu, chúng tôi ghi nhận 36% bệnh nhân có sự phát triển lông mu, và chủ yếu ở giai đoạn P2, P3, cao hơn so với nghiên cứu của Lê Ngọc Duy (22,6%), Võ Thị Tường Vy (32,5%)^(6,12). Về mặt sinh lý dậy thì, lông mu xuất hiện sau khi vú đã phát triển được khoảng 6 tháng đến 1 năm. Tuy nhiên, sự phát triển lông mu còn phụ thuộc vào trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận nên có thể có sự phát triển khác nhau tùy thuộc vào từng cá thể bệnh nhi.

Ở trẻ nam, lý do nhập viện đa dạng và

không có lý do nào phổ biến hơn các lý do khác. Chúng tôi ghi nhận 2/3 trường hợp trẻ nam đến khám vì lý do xuất hiện lông mu hoặc lông nách, có lẽ vì đây là biểu hiện dễ nhận thấy. Trong khi đó, tuy biểu hiện đầu tiên của DTS trung ương ở trẻ nam là tinh hoàn to nhưng đây lại là triệu chứng khó phát hiện và phần lớn phụ huynh ở Việt Nam không cho rằng đây là một dấu hiệu bất thường. Thể tích tinh hoàn trung bình là 10 ± 1 ml và chiều dài dương vật là $6,7 \pm 0,6$ cm. Thể tích tinh hoàn từ 3 ml trở lên thường được coi là dấu hiệu của quá trình chuyển tiếp giai đoạn tiền dậy thì sang tuổi dậy thì, một số tác giả sử dụng mốc thể tích 4 ml để đánh giá sự thay đổi giữa 2 giai đoạn dậy thì⁽³⁾. Cả 3 trẻ nam trong nghiên cứu đều có tuổi trên 8 tuổi và kích thước dương vật bình thường theo tuổi là $6,3 \pm 1$ cm. Kết quả của chúng tôi có sự khác biệt so với nghiên cứu của tác giả Võ Thị Tường Vy, ghi nhận thể tích tinh hoàn trung bình là $6 \pm 1,1$ ml và chiều dài dương vật trung bình là $8,67 \pm 1,7$ cm⁽⁶⁾. Một nghiên cứu tại Hàn Quốc với cỡ mẫu khá lớn, 85 trẻ nam DTS trung ương ghi nhận thể tích tinh hoàn tại thời điểm chẩn đoán là $5,0 \pm 1,4$ ml⁽¹³⁾. Sự khác biệt này là do dân số nghiên cứu khác nhau và cỡ mẫu của nghiên cứu của chúng tôi quá nhỏ nên tính đại diện không cao.

Đặc điểm cận lâm sàng

Về tuổi xương

Tuổi xương trung bình là $10,5 \pm 0,1$ tuổi, lớn hơn tuổi thực 2,4 tuổi. Điều này phù hợp với ý kiến: tuổi xương thường lớn hơn 1 năm so với tuổi thực trong DTS tiến triển. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Võ Thị Tường Vy với tuổi xương trung vị là 10 tuổi, Huỳnh Thị Vũ Quỳnh, Lê Minh Tường Vân trên 159 trường hợp DTS trung ương với chênh lệch tuổi xương so với tuổi thật trung bình là $2,5 \pm 1,2$ tuổi^(4,6).

Về nồng độ hormon hướng sinh dục và sinh dục

Nồng độ LH nền ở bệnh nhân DTS trung ương trong nghiên cứu của chúng tôi là $2,48 \pm$

0,25 mUI/ml, tương tự nồng độ LH nền trong nghiên cứu của tác giả Klein KO ($2,1 \pm 2,41$ mU/mL) và Neely EK ($2,35 \pm 3,5$ mU/mL) nhưng cao hơn so với các nghiên cứu của tác giả Huỳnh Thị Vũ Quỳnh ($1,6 \pm 2,1$ mUI/ml), Võ Thị Tường Vy ($1,7 \pm 3,8$ mUI/ml)^(5,6,14,15). Hầu hết bệnh nhân dậy thì sớm đều có nồng độ LH nền ở mức cao, mặc dù kết quả giữa các nghiên cứu khá dao động. Điều này có thể là do trong giai đoạn dậy thì, LH được tiết ra theo xung nên thời điểm lấy xét nghiệm khác nhau sẽ ảnh hưởng đến kết quả. Mặt khác, nồng độ LH nền trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của tác giả Huỳnh Thị Vũ Quỳnh có thể là do tác giả khảo sát trên trẻ DTS nói chung (DTS trung ương có hoặc không có chỉ định điều trị, DTS ngoại biên và một phần); trong khi chúng tôi chỉ hướng đến trẻ DTS trung ương có chỉ định điều trị đồng vận GnRH⁽⁶⁾. 95,7% trường hợp có điểm cắt nồng độ LH nền trước điều trị $\geq 0,3$ mIU/ml. E. Neely EK ghi nhận nồng độ LH nền $\geq 0,1$ mIU/mL có giá trị chẩn đoán dậy thì sớm với độ nhạy 94% và độ đặc hiệu 88%, trong khi mức LH nền $\geq 0,3$ mIU/mL có độ đặc hiệu 100% đối với DTS trung ương⁽¹⁵⁾.

Nồng độ FSH nền trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $4,7 \pm 0,2$ mIU/mL, tương đương với nồng độ nền trong nghiên cứu của tác giả Bùi Phương Thảo ($4,6 \pm 3,6$ mIU/mL), và cao hơn nghiên cứu của Lê Ngọc Duy ($2,67 \pm 2,88$ mIU/ml)^(12,16). Cả 3 nghiên cứu đều sử dụng phương pháp miễn dịch hóa phát quang để xét nghiệm FSH. Trong nghiên cứu trên bệnh nhân DTS trung ương của Neely KE, tác giả cho thấy nồng độ FSH nền $5,2 \pm 2,6$ mIU/mL, tác giả lại sử dụng phương pháp miễn dịch men để định lượng FSH⁽¹⁵⁾. Thực tế là, FSH ít có giá trị trong chẩn đoán DTS bởi vì nồng độ FSH có thể tăng ở bệnh nhân trước dậy thì do thường liên quan đến quá trình chuẩn bị cho sự phát triển nang noãn.

Estradiol trung bình là $50,2 \pm 3,3$ pmol/L, tương tự kết quả của tác giả Lê Ngọc Duy $58,71 \pm 55,80$ pmol/L và thấp hơn nghiên cứu của tác giả

Carel JC (75 pmol/L)^(12,17). Các nghiên cứu đã chứng minh rằng nồng độ estradiol trong huyết thanh chỉ góp phần tham khảo, không nên sử dụng để chẩn đoán DTS trung ương vì độ nhạy và độ đặc hiệu thấp, bên cạnh đó có sự chồng chéo lớn giữa các khoảng giá trị của trẻ bình thường và trẻ ở tuổi dậy thì⁽¹⁷⁾. Đối với bé nam, trung bình nồng độ testosterone là $71,7 \pm 19,6$ ng/dL, có sự chênh lệch so với nghiên cứu của tác giả Li WJ trên 157 trẻ nam DTS trung ương (430 ng/dl)⁽¹¹⁾. Tuy nồng độ testosterone hàng định hơn estradiol trong DTS trung ương, nhưng số lượng trẻ nam trong nghiên cứu của chúng tôi còn ít nên tính đại diện không cao.

Nghiệm pháp kích thích bằng đồng vận GnRH

Trên 87 bệnh nhân được làm nghiệm pháp kích thích bằng đồng vận GnRH, chúng tôi ghi nhận nồng độ đỉnh là $25,7 \pm 2,5$ mUI/mL ở thời điểm 120 phút. Kết quả này khá tương đồng với 2 nghiên cứu được thực hiện tại bệnh viện Nhi đồng 2 của Võ Thị Tường Vy ($27,8$ mUI/mL) và Huỳnh Thị Vũ Quỳnh ($24,0 \pm 21,1$ mUI/mL)^(5,6). Tuy nhiên, dữ liệu của chúng tôi cao hơn một số nghiên cứu khác như: Wankanit S (2020) với LH đỉnh là $8,49$ mUI/mL và Kim D (2012) với LH đỉnh là $10,8$ mUI/mL^(18,19). Khác biệt này có thể là do chỉ định thực hiện nghiệm pháp kích thích bằng đồng vận GnRH vì tại cơ sở của chúng tôi, nghiệm pháp này được thực hiện trên cả những bệnh nhân có nồng độ LH nền $\geq 0,3$ mUI/mL. Còn trong nghiên cứu của tác giả Kim D, bệnh nhân chỉ được thực hiện nghiệm pháp khi LH nền dưới ngưỡng chẩn đoán DTS trung ương. Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi có phần lớn bệnh nhân trên 8 tuổi trong khi tác giả Wankanit chỉ chọn vào những ca dưới 8 tuổi và đang tiến triển dậy thì ở giai đoạn Tanner B2 hoặc B3. Chính vì vậy mà các nghiên cứu này nồng độ LH đỉnh sẽ thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi cũng như 2 nghiên cứu khác thực hiện tại Bệnh viện Nhi đồng 2.

Có 96,5% bệnh nhân được làm nghiệm pháp kích thích bằng GnRH có nồng độ LH ≥ 5 mUI/mL ở thời điểm 30 phút và 100% bệnh nhân

có nồng độ LH ≥ 5 mUI/mL ở thời điểm 60 phút và 120 phút. Tác giả Huỳnh Thị Vũ Quỳnh đã đề nghị chọn ngưỡng chẩn đoán của LH 30 phút là 5,74 mUI/ml, với độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 82,3%, 100% mà không cần đo nồng độ LH, FSH ở các thời điểm khác⁽⁵⁾.

MRI não

Tỉ lệ của bất thường hệ thần kinh trung ương trong là 10%. Chúng tôi cũng ghi nhận hầu hết DTS trung ương ở bé gái là vô căn (91,2%) trong khi đó ở bé trai tỉ lệ có bất thường trên MRI não là 33,3%. Theo tác giả Bùi Phương Thảo, 95,7% bé gái không tìm thấy nguyên nhân, 6,9% trường hợp phát hiện u nội sọ với hamartoma là bất thường thường gặp nhất, và 28% u gặp ở bé trai⁽¹⁶⁾. Trong khi đó, trong 6 trường hợp MRI có bất thường, vì u tuyến yên chiếm đến 3/6 trường hợp và chỉ có 1 bệnh nhi có hamartoma hạ đồi. Sự khác biệt về tần suất của hamartoma hạ đồi trong nghiên cứu của chúng tôi có thể do chúng tôi chỉ khảo sát trên 3 trẻ nam và các trẻ đều được chẩn đoán ở độ tuổi khá lớn, trên 8 tuổi. Tỉ lệ nam của chúng tôi ít hơn các nghiên cứu khác trong khi hamartoma lại là bất thường thường gặp ở trẻ nam, đặc biệt là trẻ nam nhỏ tuổi. Khi phân tích về sự khác biệt trong tỉ lệ có bất thường MRI não giữa 2 giới, chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Thực tế là số bệnh nhân nam trong nghiên cứu chúng tôi quá ít nên tính đại diện không cao, và sự chênh lệch giữa nam và nữ lớn (3 ca so với 140 ca).

Siêu âm tử cung-buồng trứng

Chúng tôi ghi nhận trung vị đường kính trước sau tử cung là 11 mm, chỉ số này cũng có giá trị nhất định trong chẩn đoán DTS trung ương. Năm 2006, de Vries L nghiên cứu thấy chiều trước sau tử cung > 8 mm có độ nhạy 82,50%, độ đặc hiệu 76,40% trong chẩn đoán phân biệt dậy thì sớm trung ương và tuyến vú phát triển sớm⁽²⁰⁾. Dựa trên hồi cứu hồ sơ bệnh án, chúng tôi chỉ ghi nhận được số trẻ gái có nang buồng trứng trên siêu âm nhưng không

ghi nhận được số lượng và kích thước nang do thiếu thông tin. Do bệnh nhân của chúng tôi được thực hiện siêu âm bởi nhiều nhà hình ảnh học khác nhau và một số kết quả siêu âm chỉ ghi nhận nang buồng trứng, không có kết quả cụ thể về kích thước, số lượng nang. Tuy siêu âm tử cung buồng trứng là một xét nghiệm có giá trị chẩn đoán cao nhưng đòi hỏi có kỹ thuật viên được huấn luyện tốt, các trẻ gái nhỏ lại khó thực hiện kỹ thuật này, đặc biệt khó khăn trong việc đo kích thước buồng trứng. Bên cạnh đó, ở một số trẻ nhỏ, tử cung và buồng trứng chỉ tăng kích thước vào giai đoạn trẻ của dậy thì, trong khi một số trẻ có buồng trứng-tử cung nhạy cảm với nồng độ rất thấp của LH, FSH, estradiol lại tăng kích thước buồng trứng và tử cung dù chưa có sự trưởng thành của trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến sinh dục. Do vậy, khi phân tích kết quả siêu âm tử cung buồng trứng trong chẩn đoán DTS trung ương, các nhà lâm sàng cần phối hợp với các dữ kiện lâm sàng, tuổi xương và xét nghiệm hormone để định hướng chẩn đoán.

KẾT LUẬN

DTS trung ương ở trẻ em thường gặp ở giới nữ. Tỉ lệ thừa cân, béo phì khá cao trên trẻ DTS trung ương. Triệu chứng lâm sàng thường gặp là vú to ở trẻ nữ và lông mu, lông nách ở nam giới. Đa số dậy thì sớm trung ương là vô căn; 10% có bất thường vùng hạ đồi-tuyến yên. Cần có các hoạt động tuyên truyền tại trường học, cơ sở y tế địa phương để các bậc phụ huynh biết các dấu hiệu dậy thì sớm ở trẻ em để đưa trẻ đến khám sớm.

Lời cảm ơn:

Xin cảm ơn Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh đã tài trợ cho việc thực hiện đề tài này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aguirre RS, Eugster EA (2018). Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabolism*, 32(4):343-54.
2. Lee MH, Kim SH, Oh M (2016). Age at menarche in Korean adolescents: trends and influencing factors. *Reproductive Health*, 13(1):121-129.
3. Peter A CP (2007). Puberty and Its Disorders. In: Lifshipt EbF (eds). *Pediatric endocrinology*, Chapter 11, pp.273-300. USA

4. Huỳnh Thị Vũ Quỳnh, Phạm Minh Thu, Lê Minh Tường Vân (2015). Đặc điểm dậy thì sớm trung ương ở trẻ em tại Bệnh Viện Nhi Đồng 2 từ năm 2010 đến năm 2013. *Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh*, 19(3):8-14.
5. Huỳnh Thị Vũ Quỳnh (2017). Giá trị của nghiệm pháp kích thích gonadotropin trong chẩn đoán dậy thì sớm trung ương. *Luận Văn Tiến Sĩ Y Học, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*.
6. Võ Thị Tường Vy, Nguyễn Huy Luân, Huỳnh Thị Vũ Quỳnh (2017). Hiệu quả sau một năm điều trị bệnh nhân dậy thì sớm trung ương tại bệnh viện Nhi Đồng 2 trong 7 năm (2010-2016). *Luận Văn Bác Sĩ Nội Trú, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*.
7. Chen C, Zhang Y, Sun W, et al (2017). Investigating the relationship between precocious puberty and obesity: a cross-sectional study in Shanghai, China. *BMJ Open*, 7(4):e014004.
8. Kaplowitz P, Bloch CJP (2016). Evaluation and referral of children with signs of early puberty. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 137(1):e20153732.
9. Lee HS, Yoon JS, Park KJ (2018). Increased final adult height by gonadotropin-releasing hormone agonist in girls with idiopathic central precocious puberty. *PloS ONE*, 13(8):e0201906.
10. Lee PA, Klein K, Mauras N (2014). 36-Month Treatment Experience of Two Doses of Leuprolide Acetate 3-Month Depot for Children With Central Precocious Puberty. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(9):3153-9.
11. Li WJ, Gong CX, Guo MJ, et al (2015). Efficacy and safety of domestic leuprorelin in girls with idiopathic central precocious puberty: a multicenter, randomized, parallel, controlled trial. *Chinese Medical Journal*, 128(10):1314-20.
12. Lê Ngọc Duy (2018). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị dậy thì sớm trung ương. *Luận Văn Tiến Sĩ Y Học, Đại học Y Hà Nội*.
13. Shim YS, Lim KI, Lee HS (2020). Long-term outcomes after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty. *PloS ONE*, 15(12):e0243212
14. Klein KO, Barnes KM, Jones JV (2001). Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *Hormone Research in Paediatrics*, 86(10):4711-6.
15. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, et al (1995). Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *Clinical Endocrinology*, 127(1):40-46.
16. Bui Phương Thao (2013). Clinical presentation and etiology of central precocious puberty in Vietnamese children. *Res Paediatr* 80:334.
17. Carel JC, Leger J (2008). Clinical practice. Precocious puberty. *New England Journal of Medicine*, 358(22):2366-77.
18. Kim D, Cho SY, Maeng SH, et al. (2012). Diagnosis and constitutional and laboratory features of Korean girls referred for precocious puberty. *PloS one*, 55(12):481.
19. Wankanit S, Mahachoklertwattana P, Pattanaprateep O (2020). Basal serum luteinising hormone cut-off, and its utility and cost-effectiveness for aiding the diagnosis of the onset of puberty in girls with early stages of breast development. *Clinical Endocrinology*, 92(1):46-54
20. de Vries L, Phillip M (2011). Pelvic ultrasound examination in girls with precocious puberty is a useful adjunct in gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy monitoring. *Clinical Endocrinology*, 75(3):372-7

Ngày nhận bài báo:	14/12/2021
Ngày nhận phản biện nhận xét bài báo:	10/02/2022
Ngày bài báo được đăng:	15/03/2022