

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ DẬY THÌ SỚM TRUNG ƯƠNG VÔ CĂN Ở TRẺ GÁI TẠI BỆNH VIỆN SẢN NHI BẮC NINH

Phan Thị Yên¹, Nguyễn Minh Hiệp¹, Nguyễn Văn Sơn²

¹Bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh, ²Trường Đại học Y Dược - ĐH Thái Nguyên

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị dậy thì sớm trung ương vô căn tại Bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh. **Đối tượng, phương pháp:** Mô tả cắt ngang 39 trẻ gái dậy thì sớm được điều trị bằng triptorelin 3,75mg mỗi 4 tuần từ 01/2018-6/2019. **Kết quả:** Tháng tuổi trung bình là $84,4 \pm 12,7$ tháng (khoảng 60-115 tháng); thời gian xuất hiện triệu chứng trung bình 4,1 tuổi. Ngực to là dấu hiệu lâm sàng phổ biến (100%); lông mu (33,3%), chủ yếu ở độ P2; kinh nguyệt 5,1%. Xét nghiệm FSH, LH trung bình lần lượt là 2,87 và 1,27 IU/L; Estradiol trung bình là 45,3 pmol/L (nồng độ LH, FSH cao hơn rõ rệt ở nhóm trẻ dưới 8 tuổi). Điều trị có kết quả đạt sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tăng chiều cao trung bình và nồng độ LH, FSH tại thời điểm khi nghiên cứu và sau 18 tháng ($p < 0,05$). **Kết luận:** Thời gian xuất hiện triệu chứng trung bình 4,1 tuổi. Lâm sàng: Ngực to là dấu hiệu lâm sàng phổ biến (100%); lông mu (33,3%), chủ yếu ở độ P2; kinh nguyệt 5,1%. Điều trị dậy thì sớm bằng triptorelin có kết quả khá tốt: chiều cao trung bình tăng và nồng độ hormone giảm sau thời gian điều trị.

Từ khóa: dậy thì sớm, trung ương vô căn, triptorelin, Bệnh viện Sản Nhi, Bắc Ninh, lâm sàng, cận lâm sàng.

Ngày nhận bài: 07/9/2019; Ngày hoàn thiện: 21/10/2019; Ngày đăng: 23/10/2019

CLINICAL, SUBCLINICAL CHARACTERISTICS AND TREATMENT RESULTS OF IDIOPATHIC CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY GIRL CHILDREN AT BACNINH PEDIATRIC & OBSTETRIC HOSPITAL

Phan Thi Yen¹, Nguyen Minh Hiep¹, Nguyen Van Son²

¹Bac Ninh Peadiatric & Obstetric Hospital, ²University of Medicine & Pharmacy - TNU

ABSTRACT

Objectives: To describe clinical, subclinical and treatment results of idiopathic central puberty treatment at Bac Ninh Pediatric & Obstetric Hospital. **Subjects and methods:** Cross-sectional description of 39 idiopathic central precocious puberty girls treated with triptorelin 3.75 mg every 4 weeks from January, 2018 to June 2019. **Results:** The average age month is 84.4 ± 12.7 months (range 60-115 months); the average time onset of symptoms is 4.1 years old. Breast development is the most clinical sign (100%); pubic hair (33.3%), mostly in P2 degrees; menstruation 5.1%. FSH, LH average tests are 2.87 and 1.27 IU/L, respectively; the average estradiol is 45.3 pmol/L (LH and FSH levels are significantly higher in children under 8 years old). Treatment resulted in statistically significant differences in average height, LH and FSH concentrations at the time of the study and after 18 months ($p < 0.05$). **Conclusion:** The average time onset of symptoms is 4.1 years old. Clinical: Breast development is the most clinical sign (100%); pubic hair (33.3%), mostly in P2 degrees; menstruation 5.1%. Treating idiopathic central precocious puberty with triptorelin has quite good results: the average height is taller, and the concentration is more reduced.

Key words: early puberty, idiopathic central, triptorelin, Maternity Hospital, Bac Ninh, clinical, subclinical.

Received: 07/9/2019; Revised: 21/10/2019; Published: 23/10/2019

* Corresponding author. Email: doctoryen84@gmail.com

1. Đặt vấn đề

Dậy thì sớm (DTS) thường được định nghĩa là bắt đầu tuổi DT trước 8 tuổi ở trẻ gái và trước 9 tuổi ở trẻ trai [1]. Độ tuổi chính xác của trẻ dậy thì phụ thuộc vào một số yếu tố bao gồm tiền sử gia đình, dinh dưỡng và giới tính. Thông thường không có nguyên nhân rõ ràng cho tuổi DTS. Từ năm 1969, đã có nghiên cứu đã chỉ ra tỷ lệ mắc dậy thì sớm trung ương trong dân số nói chung chiếm khoảng 0,6%, số trẻ mắc bệnh trước 6 tuổi chiếm 50% và có xu hướng mắc ngày càng tăng [2].

Ở Việt Nam chưa có công bố chính thức về tỷ lệ mắc bệnh. Tuy nhiên, có một số công bố cho thấy tại Việt Nam tỷ lệ DTS ở trẻ nữ cao hơn so với trẻ nam và tuổi trung bình mắc bệnh cũng khá thấp: tại Bệnh viện Nhi Trung ương cho thấy tuổi DT ở trẻ trai trung bình là 5,69 tuổi, ở trẻ gái là 6,94 tuổi [3].

Phương pháp điều trị DTS hiện nay là phương pháp điều trị nội khoa hay được gọi là điều trị St-RH, thường bao gồm một mũi tiêm thuốc hàng tháng, như leuprolide. Việt Nam đã có một số nghiên cứu về vấn đề này nhưng kết quả vẫn cho thấy chưa có sự tương đồng. Bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh từ năm 2017 đã bắt đầu điều trị dậy thì sớm trung ương vô căn ở trẻ nhỏ và để đánh giá tổng thể các khía cạnh về DTS cũng như góp thêm bức tranh điều trị DTS ở trẻ em, chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của trẻ gái dậy thì sớm trung ương vô căn tại Bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh;*

2. *Đánh giá sự thay đổi chiều cao và một số hormon sinh dục sau điều trị dậy thì sớm trung ương vô căn ở trẻ gái tại Bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh.*

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Chọn chủ đích 39 trẻ gái dậy thì sớm trung ương vô căn và bố/mẹ đồng ý điều trị bằng triptorelin theo hướng dẫn của Bộ Y tế [4]:

- Xuất hiện những biểu hiện dậy thì ở những cơ quan sinh dục dưới 8 tuổi ở trẻ gái.

- Tăng kích thước tinh hoàn hoặc tăng kích thước tuyến vú từ phân độ Tanner 2.

- LH tĩnh hoặc ngẫu nhiên trên 0,3 IU/L.

- Testosteron hoặc estradiol tăng so với tuổi.

- Tuổi xương tăng trên 1 năm so với tuổi thực.

- Thử nghiệm kích thích GnRH dương tính (khi các xét nghiệm khác chưa xác định được nguyên nhân).

- Loại trừ những trường hợp DTS nguyên nhân mắc phải do những bất thường thần kinh trung ương, như: hamartomas vùng dưới đồi, các khối u não, tổn thương thần kinh mắt phải hoặc các trường hợp bất thường bẩm sinh và từ chối điều trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp mô tả kết quả can thiệp.

Thiết kế cắt ngang.

Cỡ mẫu: chọn toàn bộ trẻ gái chẩn đoán xác định dậy thì sớm trung ương vô căn đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu.

Địa điểm: Phòng điều trị ngoại trú-Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh.

Thời gian thu nhận bệnh nhân: Từ tháng 01 năm 2018 đến tháng 6 năm 2019.

2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu

- Thông tin chung đối tượng nghiên cứu: nhóm tuổi, thời gian xuất hiện triệu chứng.

- Khám lâm sàng: kinh nguyệt (có/không), tuyến vú, lông mu theo phân độ Tanner:

* Tuyến vú:

B1: Tiền dậy thì.

B2: Nút vú và quầng vú rộng.

B3: Vú và quầng vú to hơn, có tổ chức tuyến vú.

B4: Vú và quầng vú to thêm, ở trên mặt phẳng của vú.

B5: Vú người lớn, vú và quầng vú trên cùng một mặt phẳng.

* Lông mu:

P1: Không có.

P2: Một vài lông dài sẫm màu.

P3: Lông đen, xoắn, thưa

P4: Lông kiểu người lớn, nhiều nhưng hẹp.

P5: Lông kiểu người lớn nhiều, lan ra mặt trong đùi.

- Xét nghiệm hormon hướng sinh dục và hormon sinh dục: định lượng nồng độ FSH, LH cơ bản, estradiol tại các thời điểm: trước nghiên cứu, sau 6 tháng, sau 12 tháng và sau 18 tháng.

- So sánh đánh giá ở các thời điểm (trước nghiên cứu, sau 12 tháng, sau 18 tháng) các thông số liên quan đáp ứng điều trị theo hướng dẫn của Bộ Y tế: sự thay đổi các chỉ số nhân trắc: chiều cao, cân nặng; sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng; sự thay đổi nồng độ các hormon sinh dục và hướng sinh dục.

2.4. Cách thức điều trị

Tên thuốc: triptorelin 3,75mg (biệt dược: Diphereline 3,75 mg).

Liều lượng: 1/2 lọ nếu trẻ < 20 kg, 1 lọ nếu trẻ ≥ 20 kg.

Cách dùng: tiêm bắp mỗi 4 tuần/một lần. Ngay sau khi lĩnh thuốc, bệnh nhi được tiêm tại phòng tiêm của Bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh.

2.5. Xử lý số liệu

Các số liệu được nhập và xử lý trong phần mềm SPSS 20.0.

2.6. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành sau khi phê duyệt của Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên.

Các thông tin cá nhân hoàn toàn được bảo mật.

3. Kết quả nghiên cứu và bàn luận

Bảng 1. Phân bố tuổi khám và thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên ở ĐTNC

Tuổi khám (năm)			Thời gian xuất hiện triệu chứng (năm)		
Trung bình (SD)	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình (SD)	Nhỏ nhất	Lớn nhất
7,2 (0,69)	6	9	4,1 (1,98)	1	10
Tuổi trung bình			84,5 ± 12,7 tháng (khoảng 60-115 tháng)		

Phân bố tuổi khám và thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên ở đối tượng nghiên cứu được thống kê trong Bảng 2. Kết quả thống kê trong bảng cho thấy: Tuổi trung bình của 39 trẻ gái khi bắt đầu nghiên cứu là 84,5 tháng (nhỉnh hơn 7 tuổi), với thời gian xuất hiện triệu chứng trung bình là 4,1 tuổi cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Phương Khanh (2014) với tuổi trung bình 66,2 tháng [5]. Sở dĩ có sự khác nhau này là do nghiên cứu của chúng tôi tiếp tục theo dõi, đánh giá các trẻ đang điều trị DTS tại bệnh viện, còn nghiên cứu của Nguyễn Phương Khanh là đánh giá từ thời điểm ban đầu. Cũng vì lý do tương tự, nên thời gian xuất hiện triệu chứng của nghiên cứu này cao hơn của Lê Ngọc Duy (2018), với 9,6 tháng [3].

Bảng 2 trình bày kết quả thống kê triệu chứng lâm sàng trước nghiên cứu trên các đối tượng.

Bảng 2. Triệu chứng lâm sàng trước nghiên cứu

Triệu chứng	Số lượng	Tỷ lệ %/39
Tuyến vú to	B2	31
	B3	8
Lông mu	P1	26
	P2	13
Kinh nguyệt	2	5,1

Qua số liệu trong Bảng 2, có thể nhận thấy: Khi khám lâm sàng, 100% nhóm nghiên cứu có tuyến vú phát triển, chủ yếu phân độ B2 và B3, 33,3% xuất hiện lông mu mức độ P2 theo phân loại Tanner [6]. Kết quả nghiên cứu khá tương đồng với 26 trẻ gái DTS của Nguyễn Phương Khanh (2014) [5].

Bảng 3 mô tả kết quả xét nghiệm hormon sinh dục trước nghiên cứu của 39 bệnh nhi được khảo sát.

Bảng 3. Kết quả xét nghiệm hormon sinh dục trước nghiên cứu của 39 bệnh nhi

Thông số	Trung bình	SD	Nhỏ nhất	Lớn nhất
FSH (IU/L)	2,87	3,24	0,38	17,1
LH (IU/L)	1,27	2,01	0,18	10,98
Estradiol (pmol/L)	45,3	32,2	5,0	131,5

Nhận xét bảng 3: Giá trị các hormon sinh dục nữ ở nhóm nghiên cứu có sự dao động lớn, thể hiện độ lệch chuẩn (SD) khá lớn ở nghiên cứu này càng chứng minh sự không đồng nhất ở thời điểm chẩn đoán và theo dõi điều trị DTS nói chung ở Việt Nam. Nồng độ các hormon qua Bảng 3 đều thấy thấp hơn (ngoại trừ nồng độ estradiol) so với công bố của Huỳnh Thị Vũ Quỳnh (2017), các giá trị trung bình FSH, LH, Estradiol nền lần lượt là 4,224; 1,979 và 37,285 [7]. Khi phân tích dưới nhóm với các nồng độ nói trên, chúng tôi thấy các trẻ dưới 8 tuổi có trị số hormon cao hơn có ý nghĩa với nhóm từ 8 tuổi trở lên (số liệu không có trong bảng) càng chứng minh biểu hiện triệu chứng DTS trong nghiên cứu này.

Sự thay đổi chiều cao qua các thời điểm theo dõi ở các đối tượng nghiên cứu được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4. Sự thay đổi chiều cao qua các thời điểm theo dõi

Thời điểm	Giá trị trung bình (cm)	p ghép cặp
Trước nghiên cứu (1)	137,4	
Sau 6 tháng (2)	137,7	(1) so (2) > 0,05
Sau 12 tháng (3)	138,3	(1) so (3); (1) so (4); (2) so (3); (2) so (4); (3) so (4) < 0,05
Sau 18 tháng (4)	138,7	

Nhận xét bảng 4: Chiều cao trung bình của 39 trẻ trong nhóm nghiên cứu có xu hướng tăng dần, có sự khác biệt có ý nghĩa ở thời điểm sau 12 tháng và 18 tháng so với trước nghiên cứu, không thấy sự khác biệt có ý nghĩa ở thời điểm trước nghiên cứu so với sau điều trị 6 tháng.

Sự thay đổi các hormon sinh dục trên các đối tượng khảo sát qua các thời điểm theo dõi được mô tả trong Bảng 5.

Bảng 5. Sự thay đổi các hormon sinh dục qua các thời điểm theo dõi

Thông số	Thời điểm	Giá trị trung bình	p ghép cặp
FSH (IU/L)	Trước nghiên cứu (1)	2,87	(1) so (2), (1) so (3), (2) so (3) > 0,05
	Sau 6 tháng (2)	2,13	
	Sau 12 tháng (3)	1,96	(1) so (4), (2) so (4), (3) so (4) < 0,05
	Sau 18 tháng (4)	1,48	
LH (IU/L)	Trước nghiên cứu (1)	1,27	(1) so (2), (1) so (3), (2) so (3) > 0,05
	Sau 6 tháng (2)	0,77	
	Sau 12 tháng (3)	0,68	(1) so (4), (2) so (4), (3) so (4) < 0,05
	Sau 18 tháng (4)	0,44	
Estradiol (pmol/L)	Trước nghiên cứu (1)	45,3	(1) so (2), (1) so (3) < 0,05
	Sau 6 tháng (2)	34,5	
	Sau 12 tháng (3)	30,7	(1) so (4), (2) so (3), (2) so (4), (3) so (4) > 0,05
	Sau 18 tháng (4)	34,3	

Nhận xét bảng 5: Nồng độ các hormon sinh dục có xu hướng giảm dần sau thời gian điều trị: chỉ số FSH và LH trung bình giảm rõ rệt sau 12 và 18 tháng điều trị; nồng độ estradiol có giảm sau 6 tháng và 12 tháng, tuy nhiên sau 18 tháng lại thấy tăng lại.

Chiều cao tăng dần qua các thời điểm đánh giá có sự khác biệt ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), ngoại trừ so sánh chiều cao trung bình ở thời điểm trước nghiên cứu và sau 6 tháng. Kết quả này cũng khá tương đồng với công bố của Lê Ngọc Duy (2018) [3]. Chỉ tiếc

rằng, thời gian nghiên cứu ngắn và có lẽ một phần do chế độ dinh dưỡng của trẻ gái cho nên chúng tôi chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa về cân nặng cũng như các dấu hiệu lâm sàng trong nhóm nghiên cứu này (số liệu không có trong bảng).

Khi điều trị với chất GnRH đồng vận, cần theo dõi giám sát để đảm bảo rằng các mục tiêu của việc điều trị bằng GnRH đồng vận đều đạt được như: ức chế được trục tuyến yên - tuyến sinh dục, làm chậm sự phát triển của các đặc tính sinh dục phụ, phát triển tuổi xương và

quan trọng là cải thiện chiều cao ở giai đoạn trưởng thành. Nếu điều trị có hiệu quả, sự tiến triển của vú, sự phát triển của tinh hoàn dừng lại hoặc giảm đi, kinh nguyệt chấm dứt và tốc độ phát triển chiều cao cũng như tốc độ tiến triển tuổi xương giảm đi. Vì vậy, việc theo dõi thường xuyên được thực hiện.

Bảng 5 cho thấy nồng độ FSH, LH trung bình có xu hướng giảm dần, đặc biệt thời điểm 18 sau sau khi nghiên cứu thấy nồng độ giảm có ý nghĩa thống kê rõ. Tuy nhiên, nồng độ estradiol trung bình chỉ thấy sự khác biệt ở thời điểm trước nghiên cứu so với sau 6 và 12 tháng theo dõi, song lại không thấy khác biệt có ý nghĩa khi so sánh các thời điểm còn lại. Đạt được kết quả này là tín hiệu đáng mừng cho điều trị DTS tại Bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh (đặc biệt sau 18 tháng đánh giá), tuy nhiên không hoàn toàn đồng bộ với tất cả hormone sinh dục và hormone hướng sinh dục, phải chăng còn thiếu sự tuân thủ điều trị hàng tháng của bệnh nhi, hay liều lượng thuốc chưa đầy đủ.

Thời gian điều trị kéo dài đến khoảng 11 tuổi ở các trẻ gái và khoảng 12 tuổi ở các trẻ trai. Quyết định khi nào ngừng điều trị bằng GnRH đồng vận phụ thuộc vào từng cá nhân cụ thể; các yếu tố tác động khác để quyết định ngừng thuốc bao gồm tuổi của trẻ, tuổi xương, chiều cao dự đoán và mong muốn có một sự tiến triển dậy thì giống như các bạn cùng trang lứa.

Trước hết chúng tôi khá hài lòng về kết quả nghiên cứu này, tuy nhiên cũng phải thừa nhận một số hạn chế không thể tránh khỏi nguyên nhân do khách quan và chủ quan. Đó là: cỡ mẫu nghiên cứu không đủ lớn; không phải tất cả bệnh nhi đều được chẩn đoán, theo dõi từ đầu; thời gian theo dõi không đủ dài; chưa thu thập đủ các thông tin liên quan tới

gia đình để xác định một số yếu tố ảnh hưởng để khuyến cáo trong cộng đồng. Chúng tôi sẽ tiếp tục theo dõi, thu nhận thêm trẻ DTS mới và bổ sung các biến số còn thiếu để cung cấp cho độc giả những số liệu thuyết phục hơn trong các công bố tương lai.

4. Kết luận

Thời gian xuất hiện triệu chứng trung bình 4,1 tuổi. Lâm sàng: Ngực to là dấu hiệu lâm sàng phổ biến (100%); lông mu (33,3%), chủ yếu ở độ P2; kinh nguyệt 5,1%. Điều trị dậy thì sớm bằng triptorelin có kết quả khá tốt: chiều cao trung bình tăng và nồng độ hormone giảm sau thời gian điều trị.

Tuy nhiên, cần tiếp tục điều trị và theo dõi để rút ra các khuyến cáo tốt cho cộng đồng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Tinggaard J., Mieritz M. G., Sorensen K., et al., "The physiology and timing of male puberty", *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 19 (3), pp. 197-203, 2012.
- [2]. Abreu A. P., Kaiser U. B., "Pubertal development and regulation", *Lancet Diabetes Endocrinol*, 4 (3), pp. 254-264, 2016.
- [3]. Lê Duy Ngọc, *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị dậy thì sớm trung ương*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, 163 trang, 2018.
- [4]. Bộ Y tế, *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em*, Quyết định 3312/QĐ-BYT ngày 07/8/2015, tr. 648-653, 2015.
- [5]. Nguyễn Phương Khanh, Huỳnh Thoại Loan, "Đặc điểm các trường hợp dậy thì sớm trung ương tại Bệnh viện Nhi đồng 1 từ năm 2008 đến nay", *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 18 (Phụ bản số 4), tr. 33-40, 2014.
- [6]. Emmanuel M., Bokor B. R. (2019), "Tanner Stages", *StatPearls*.
- [7]. Huỳnh Thị Vũ Quỳnh, Phạm Lê Anh, Phạm Thị Minh Hồng và cs, "Giá trị của LH, FSH và tỉ số LH/FSH nền trong chẩn đoán dậy thì sớm trung ương", *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 3 (Phụ bản số 21), tr. 166-174, 2017.

