

DẬY THÌ SỚM (phần 1)

BS Nguyễn An Nghĩa

I. Giới thiệu

Trẻ dậy thì sớm được định nghĩa là những trẻ bắt đầu phát triển dậy thì ở lứa tuổi sớm hơn mong đợi theo các mốc cơ bản bình thường. Nguyên nhân gây dậy thì sớm rất đa dạng, từ một biến thể của quá trình phát triển bình thường (tăng tiết androgen vô thượng thận sớm) đến các bệnh lý thật sự với nguy cơ tiến triển nặng cao, thậm chí tử vong (u sao bào, u tế bào mầm ác tính) [1].

Nhân viên y tế khi đối mặt với trẻ dậy thì sớm cần trả lời các câu hỏi sau:

- Trẻ có quá nhỏ để đạt các mốc phát triển như vậy hay không?
Để có thể trả lời câu hỏi này, nhân viên y tế cần phải biết các mốc phát triển bình thường theo tuổi và các ranh giới giữa phát triển bình thường/ bất thường
- Nguyên nhân của dậy thì sớm là gì?
- Trẻ có chỉ định điều trị hay không?, và, nếu có, thì trị liệu nào được chọn lựa?

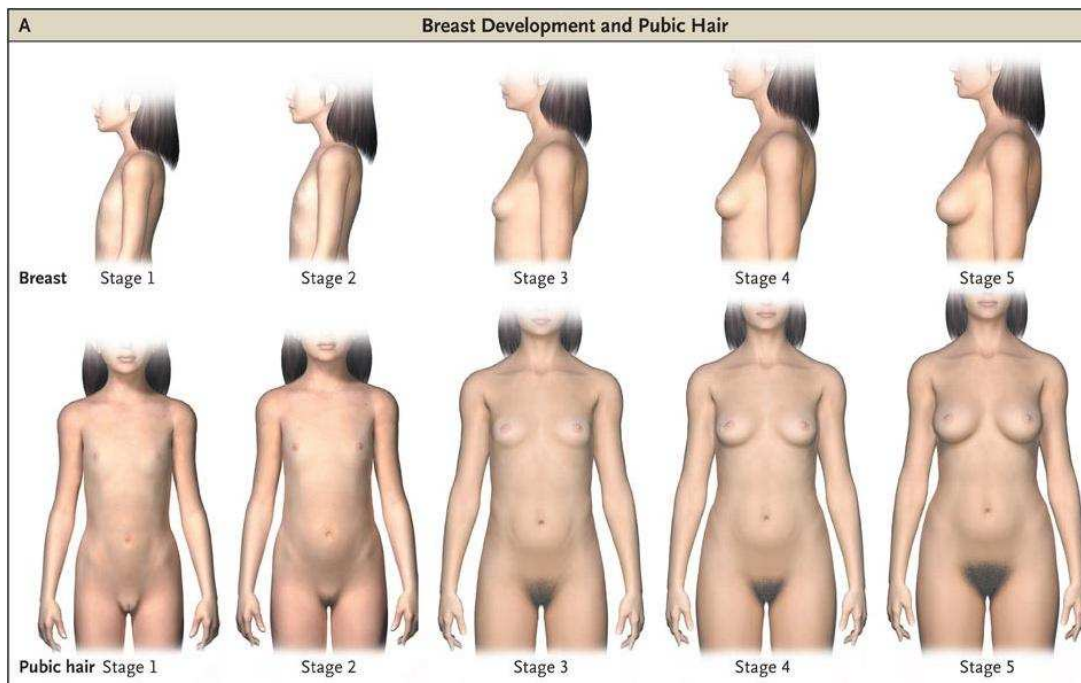
II. Phát triển dậy thì bình thường

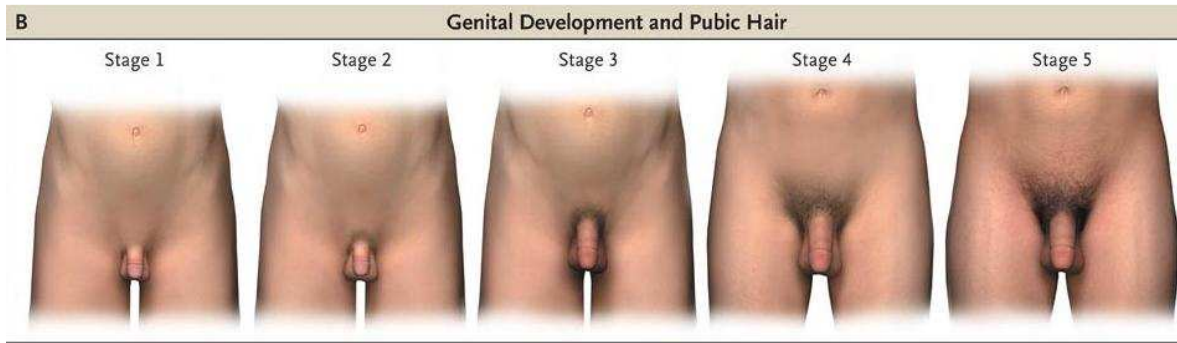
Từ 1969-1970, Marshall và Tanner đã đưa ra các khái niệm cơ bản dành cho phát triển dậy thì bình thường ở trẻ em và thiếu niên mà đến nay vẫn còn được sử dụng (bảng 1) [1]. Một số nghiên cứu tại Anh cho thấy phát triển ngược là dấu hiệu dậy thì đầu tiên ở trẻ nữ và dấu hiệu này xảy ra ở tuổi trung bình 11 tuổi; theo sau bởi sự phát triển của lông mu và kinh nguyệt. Ở trẻ nam, dấu hiệu dậy thì đầu tiên là gia tăng kích thước tinh hoàn ở độ tuổi trung bình 11,5 tuổi, theo sau bởi phát triển lông vùng cơ quan sinh dục và dương vật.

Bảng 1: phân giai đoạn của Tanner về phát triển đặc điểm giới tính thứ phát [1]

Phát triển cơ quan sinh dục ngoài ở nam
Giai đoạn 1: trước dậy thì
Giai đoạn 2: gia tăng kích thước tinh hoàn và bìu, da vùng bìu trở nên đỏ và thay đổi bề mặt
Giai đoạn 3: gia tăng kích thước dương vật (trước tiên là chiều dài), tinh hoàn tiếp tục phát triển
Giai đoạn 4: gia tăng kích thước dương vật về bề ngang, vùng đầu; bìu và tinh hoàn tiếp tục gia tăng, da vùng bìu trở nên đen hơn
Giai đoạn 5: cơ quan sinh dục người trưởng thành

Phát triển ngực ở nữ
Giai đoạn 1: trước dậy thì
Giai đoạn 2: nâng mô vú và núm vú, quầng vú phát triển
Giai đoạn 3: gia tăng kích thước mô vú và quầng vú, không phân rõ ranh giới
Giai đoạn 4: núm vú và quầng vú nhô cao hơn mô vú
Giai đoạn 5: giai đoạn trưởng thành
Phát triển lông bộ phận sinh dục - ở cả nam lẫn nữ
Giai đoạn 1: trước dậy thì
Giai đoạn 2: phát triển thưa thớt các lông nhạt màu, dài, thẳng hay xoắn, ở vùng dương vật hay dọc theo môi âm hộ
Giai đoạn 3: các sợi lông trở nên sậm màu hơn, thô hơn, xoắn hơn; lan rộng qua chỗ nối vùng hạ vị nhưng còn thưa thớt
Giai đoạn 4: lông kiểu người trưởng thành, nhưng phân vùng nhỏ hơn ở người trưởng thành
Giai đoạn 5: kiểu và số lượng tương tự người trưởng thành





Hình minh họa: Các giai đoạn phát triển đặc điểm giới tính thứ phát ở nữ và nam



Hình minh họa: Một bé trai dậy thì sớm

Từ sau các báo cáo của Marshall và Tanner, nhiều nghiên cứu tại Hoa Kỳ cho thấy trẻ có thể bước vào giai đoạn dậy thì ở lứa tuổi sớm hơn[1]. Hơn nữa, có sự khác nhau về mặt chủng tộc khi trẻ em gốc Mỹ-Phi thường bước vào dậy thì sớm hơn trẻ gốc Hispanic và trẻ da trắng không gốc Hispanic.

III. Định nghĩa

Trong phần lớn các nghiên cứu, các mốc dậy thì có độ lệch chuẩn dao động xấp xỉ 1 năm. Phát triển dậy thì sớm hay bất thường được xác định khi trẻ bước vào giai đoạn dậy thì sớm hơn 2,5-3 độ lệch chuẩn so với tuổi trung bình.

Dựa trên định nghĩa này, kết hợp với tuổi dậy thì đang được chấp nhận là 10 tuổi đối với nữ và 12 tuổi đối với nam, dậy thì sớm được xác định khi trẻ phát triển giới tính thứ phát trước 8 tuổi ở trẻ nữ và 9 tuổi ở trẻ nam. Năm 1999, Hiệp hội Nội tiết Nhi Lawson Wilkins khuyến cáo nên tiến hành tìm nguyên nhân bệnh lý gây dậy thì sớm đối với các trường hợp trẻ nữ có phát triển ngực và/hoặc lông mu trước 7 tuổi ở trẻ da trắng và 6 tuổi ở trẻ da đen.

Tuy nhiên, một số quan điểm khác lại khuyến cáo nên đánh giá cẩn thận các trẻ có dấu hiệu phát triển giới tính thứ phát trước 8 tuổi đối với trẻ nữ và 9 tuổi đối với trẻ nam. Mức độ đánh giá càng gia tăng khi tuổi dậy thì càng sớm.

Phân loại

Dậy thì sớm có thể phân loại tùy theo nguyên nhân tiềm ẩn

1. Dậy thì sớm phụ thuộc gonadotropin (Gonadotropin-dependent precocious puberty – GDPP): còn được gọi với thuật ngữ dậy thì sớm thể trung ương hay dậy thì sớm thật sự, nguyên nhân do sự trưởng thành sớm của trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến sinh dục. GDPP đặc trưng ở trẻ nữ bởi sự trưởng thành cả về lông mu lẫn mô vú, ở trẻ nam bởi tăng kích thước tinh hoàn (> 4mL về thể tích hoặc 2,5cm về đường kính) và lông ở cơ quan sinh dục. Ở những trẻ này, đặc điểm cơ quan sinh dục phù hợp với giới tính của trẻ (isosexual).
2. Dậy thì sớm không phụ thuộc gonadotropin (Gonadotropin-independent precocious puberty-GIPP): dậy thì sớm không phụ thuộc vào GnRH và gonadotropin (còn được gọi là dậy thì sớm thể ngoại biên) là hậu quả của tình trạng tăng tiết quá mức hormone giới tính (estrogens hoặc androgens) bắt nguồn từ tuyến sinh dục. Ở những bệnh nhân này, cần lưu ý xem các đặc điểm phát triển giới tính có phù hợp với giới tính thật sự của trẻ hay không, hay có biểu hiện nam hóa ở nữ, hoặc nữ hóa ở nam (contrasexual).
3. Dậy thì sớm không hoàn toàn: trẻ chỉ phát triển ngực sớm và tăng tiết androgens sớm. Đây thường là biến thể của dậy thì bình thường.

IV. Dịch tễ học

Một thống kê tại Đan Mạch 1993-2001 ghi nhận tỷ lệ mắc mới của dậy thì sớm ở trẻ nữ là 20/10.000 và < 5/10.000 ở trẻ nam. Khoảng ½ bệnh nhân có GDPP và phần còn lại là dậy thì sớm không hoàn toàn[1].

Tỷ lệ mắc mới cao ở trẻ nữ so với trẻ nam, lên đến 23: 1 trong một số nghiên cứu [1].

V. Nguyên nhân

Dậy thì sớm được phân loại dựa vào biểu hiện lâm sàng và bệnh sinh tiềm ẩn bên dưới.

V.1. Dậy thì sớm phụ thuộc gonadotropin (GDPP)

GDPP xảy ra do sự trưởng thành sớm của trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến sinh dục. Thể này thường gặp ở trẻ nữ hơn trẻ nam. Mặc dù bắt đầu sớm, kiểu và thời gian các sự kiện dậy thì vẫn diễn ra theo trình tự bình thường. Các trẻ này sẽ có đường tăng trưởng theo tuổi tiến triển nhanh hơn, tuổi xương lớn hơn, và có nồng độ các hormone FSH (follicle stimulating hormone), LH (luteinizing hormone), estradiol, testosterone đạt mức dậy thì sớm hơn bình thường. Liệu pháp dùng thuốc đồng vận với GnGH sẽ tạo lại mức hormone trước dậy thì và làm ngừng sự phát triển giới tính thứ phát, sự tăng trưởng sớm, và phát triển xương sớm.

GDPP có thể có liên quan với sang thương hệ TKTW (GDPP thể liên quan thần kinh), nhưng 80-90% trẻ có nguyên nhân không xác định (GDPP thể vô căn)[1].

Mặc dù phần lớn trẻ GDPP là thể vô căn, CT hoặc MRI não vẫn cần thiết phải thực hiện để phát hiện các bất thường hệ TKTW ngay cả khi trẻ không có biểu hiện bất thường thần kinh trên lâm sàng. Các nguyên nhân thường gặp bao gồm:

- U não: hamartoma vùng củ xám (tuber cinerium) là dạng u thường gặp nhất gây dậy thì sớm. Các u này chứa các tế bào thần kinh chế tiết GnRH và hoạt động như mô vùng hạ đồi lạc chỗ. Chúng có thể liên quan với động kinh thể cười (gelastic seizures). Một số hamartoma có khả năng sản xuất yếu tố tăng trưởng alpha (TGF alpha), yếu tố sẽ gây phóng thích GnGH. Trị liệu được chọn lựa là dùng thuốc đồng vận với GnGH. Các u này không có chỉ định phẫu thuật, mặc dù có một số nghiên cứu cho thấy có tỷ lệ thành công nhất định với phẫu xạ bằng dao gamma[1, 2]
- Các u não khác có liên quan với dậy thì sớm bao gồm u sao bào, ependymoma, u tuyến tủy, u thần kinh đệm vùng hạ đồi và vùng thị giác
- Xạ trị hệ TKTW: dậy thì sớm do xạ trị thường có liên quan với thiếu hụt GH
- Các sang thương TKTW khác: não úng thủy, nang, chấn thương, bệnh lý viêm hệ TKTW, khiếm khuyết đường giữa bẩm sinh

- Di truyền: GPR54 là một thụ thể đôi protein G có vai trò như một gốc kết hợp đối với kisspeptin. Hoạt tính của phức hợp GPR54-kisspeptin cần thiết cho sự phóng thích sinh lý hormone gonadotropin và khởi đầu cho tiến trình dậy thì. Các đột biến gen thêm chức năng của GPR54 có thể gây ra GDPP. Ngược lại, các đột biến mất chức năng GPR54 có thể gây ra nhược tuyến sinh dục [3, 4]
- Tiền căn có giai đoạn chế tiết androgen quá mức: cường tuyến thượng thận bẩm sinh không điều trị, hội chứng Mc-Cune Albright
- Nhược giáp nguyên phát: hiếm gặp, trẻ với nhược giáp nguyên phát kéo dài và nặng sẽ biểu hiện dậy thì sớm, được giải thích do ở những bệnh nhân này nồng độ thyrotropin (TSH) cao trong máu sẽ hoạt hóa trực tiếp thụ thể FSH do hai hormone này có cấu trúc tương tự nhau.

V.2. Dậy thì sớm không phụ thuộc gonadotropin (GIPP)

Nguyên nhân do sự tăng tiết quá mức hormone sinh dục (estrogen và androgen) nguồn gốc từ tuyến sinh dục hoặc tuyến thượng thận. FSH và LH bị ức chế sản xuất và các thuốc đồng vận với GnGH không hiệu quả trong tình huống này.

Ở trẻ nữ[1, 5]: nguyên nhân của GIPP thể phù hợp với giới tính thật sự của trẻ bao gồm:

- Nang buồng trứng
- U buồng trứng

Ở trẻ nam[1, 3]: nguyên nhân của GIPP thể phù hợp với giới tính thật sự của trẻ bao gồm

- U tế bào Leydig
- U tế bào mầm chế tiết hCG

Dậy thì sớm ở nam có tính cách gia đình: đây là một rối loạn hiếm gặp gây ra bởi đột biến gen dẫn đến hoạt hóa thụ thể LH, từ đó dẫn đến sự trưởng thành sớm tế bào Leydig và chế tiết sớm testosterone. Trẻ nam bị ảnh hưởng thường ở độ tuổi 1-4 tuổi.

Ở cả trẻ nam lẫn nữ[1]: các nguyên nhân gây GIPP được liệt kê sau đây có thể xảy ra ở cả trẻ nam lẫn nữ, cần lưu ý rằng những đặc điểm thay đổi về giới tính thứ phát có thể theo hướng phù hợp hay đối ngược với giới tính thật sự của trẻ, tùy thuộc vào loại hormone giới tính được sản xuất bất thường. estrogen tăng quá mức sẽ dẫn đến nữ hóa, trong khi androgen tiết quá mức sẽ dẫn đến nam hóa.

- Estrogen ngoại sinh: tiêu thụ quá mức nguồn estrogen có trong các sản phẩm dạng kem, dầu, hay thức ăn ngoại nhiễm

- Bệnh lý tuyến thượng thận: u tuyến thượng thận chế tiết androgen hay chế tiết estrogen, khiếm khuyết enzyme trong sinh tổng hợp steroid thượng thận (tăng sinh tuyến thượng thận bẩm sinh)
- U tuyến yên chế tiết gonadotropin
- Hội chứng McCune-Albright (McCune-Albright Syndrome – MAS), một rối loạn hiếm gặp, được xác định bởi tam chứng dậy thì sớm thể ngoại biên, các đốm sắc tố màu cà phê sữa trên da, và loạn sản sụn của xương

Dậy thì sớm thể không hoàn toàn[1]: tình trạng phát triển sớm các đặc điểm giới tính thứ phát và thường là biến thể của dậy thì bình thường. Những trường hợp này nên được chụp Xquang kiểm tra tuổi xương. Nếu kết quả bình thường, không cần làm thêm bất kỳ xét nghiệm khảo sát nào khác. Tuy nhiên, nên có chế độ theo dõi sát, vì có một số trường hợp sẽ diễn tiến đến GDPP.

Trong thể bệnh này, phần lớn trẻ nữ sẽ phát triển mô vú sớm đơn độc mà không kèm bất kỳ dấu hiệu dậy thì nào khác. Còn ở trẻ nam, biểu hiện thường gặp là phát triển hệ lông nách và/hoặc lông ở cơ quan sinh dục trước 8 tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Paul Saenger, M., *Overview of precocious puberty*. UptoDate 17.1, 2009.
2. Rosenfield, R., *Selection of children with precocious puberty for treatment with gonadotropin releasing hormone analogs*. J Pediatr, 1994. **124**: p. 989.
3. Marshall, WA, Tanner, JM, *Variations in the pattern of pubertal changes in boys*. Arch Dis Child, 1970(45): p. 13.
4. Teles, MG, Bianco, SD, Brito, VN, et al, *A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty*. N Engl J Med, 2008. **358**: p. 709.
5. Marshall, WA, Tanner, JM, *Variations in pattern of pubertal changes in girls*. Arch Dis Child, 1969(44): p. 291.
6. Soriano-Guillen, L, Lahlou, N, Chauvet, G, et al, *Adult height after ketoconazole treatment in patients with familial male-limited precocious puberty*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**: p. 147.