



DẬY THÌ SỚM (phần 1)

BS. Nguyễn An Nghĩa

Bộ môn Nhi - Đại học Y Dược TP HCM

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 vỏ 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).

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?
- 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?

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]. Phát triển ngực 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.

Dậy thì bắt đầu bằng sự hoạt hóa hệ thống hạ đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục. Các hormone vùng hạ đồi - GnRH, hormone kích thích tuyến sinh dục LH, FSH, các steroid giới tính estradiol hay testosterone sẽ giúp hình thành các biểu hiện dậy thì cả bên ngoài (phát triển ngực, gia tăng kích thước cơ quan sinh dục) lẫn bên trong (tử cung, buồng trứng, tinh hoàn). Riêng sự phát triển lông mu không phụ thuộc trực tiếp hạ đồi - tuyến yên - sinh dục mà phụ thuộc vào androgen tiết ra từ tuyến thượng thận ^[2].

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.

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.

Bảng 1. Phân giai đoạn của Tanner về phát triển đặc điểm giới tính thứ phát

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

PHÂN LOẠI

Dậy thì sớm phụ thuộc gonadotropin (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 sự tăng kích thước tinh hoàn ($>4\text{mL}$ về thể tích hoặc $2,5\text{cm}$ 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 nguyên phát của trẻ (isosexual).



Hình minh họa: Một bé trai dậy thì sớm

Dậy thì sớm không phụ thuộc gonadotropin (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.

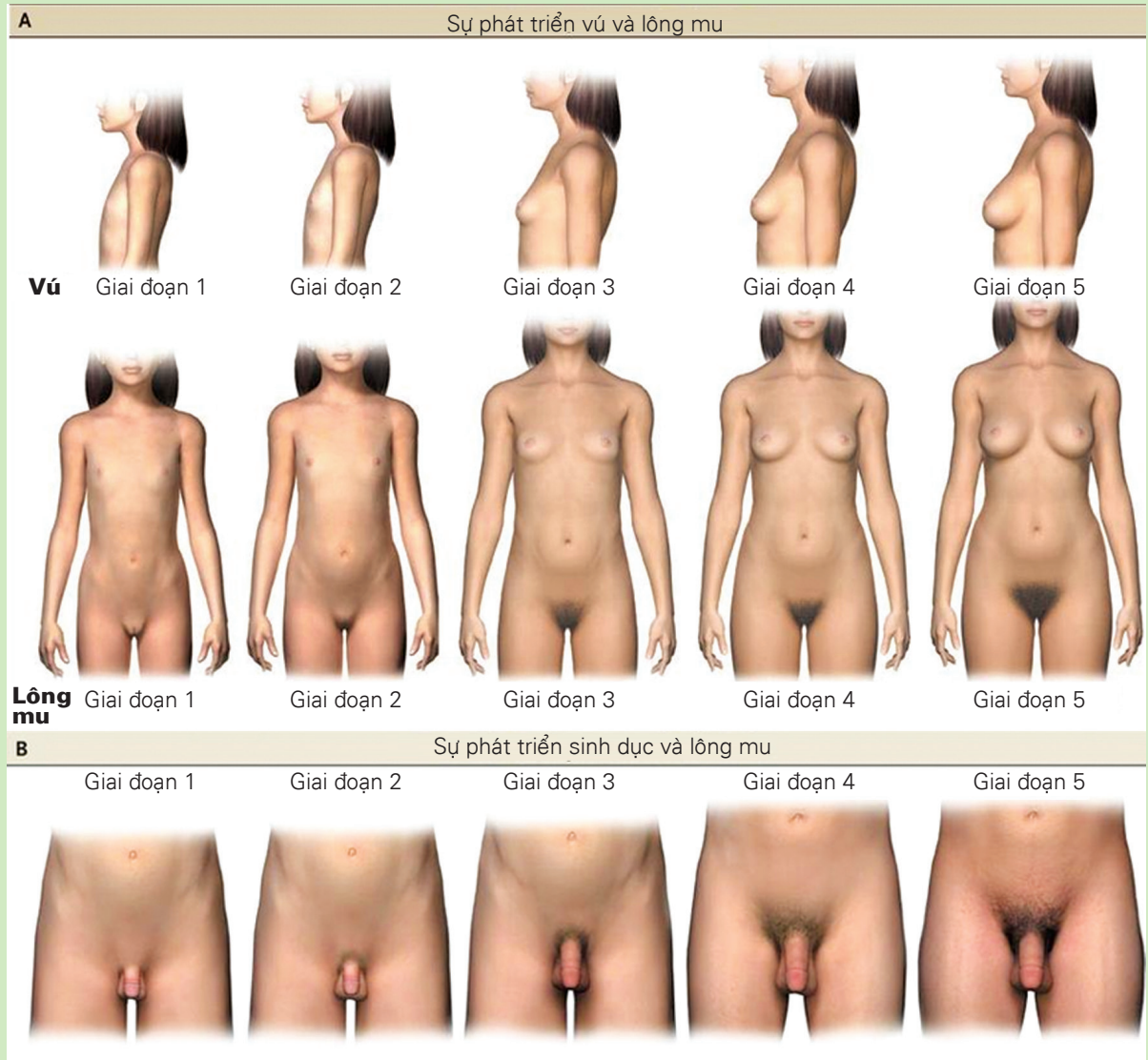
Dậy thì sớm không hoàn toàn: trẻ chỉ phát triển ngực sớm và tăng tiết androgen sớm. Đây thường là biến thể của dậy thì bình thường.

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 1/2 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.

Trẻ em gốc Mỹ-Phi thường bước vào dậy thì sớm hơn trẻ gốc Hispanic và trẻ da trắng không gốc Hispanic.



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

NGUYÊN NHÂN

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, LH, estradiol, testosterone đạt mức dậy thì sớm hơn bình thường.

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

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 thần kinh trung ương (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 (thường gặp nhất), u sao bào, ependymoma, u tuyến tủy, u thần kinh đệm vùng hạ đồi và vùng thị giác
- **Xạ trị hệ TKTW:** 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 [4, 5]

- **Tiền căn có giai đoạn chế tiết androgen quá mức:** cường tuyến thượng thận bẩm sinh không điều trị, hội chứng McCune Albright
- **Nhuộc giáp nguyên phát:** hiếm gặp

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, dẫn đến ức chế sản xuất FSH và LH.

Ở trẻ nữ: nguyên nhân của GIPP thể phù hợp với giới tính nguyên phát của trẻ bao gồm

- Nang buồng trứng
- U buồng trứng

Ở trẻ nam: nguyên nhân của GIPP thể phù hợp với giới tính nguyên phát 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: 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, thiếu hụt 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 (MAS),** một rối loạn hiếm gặp, được xác định bởi tam chứng gồm dậy thì sớm thể ngoại biên, các đốm sắc tố màu cà phê sữa trên da, loạn sản sọ của xương

Dậy thì sớm thể không hoàn toàn: 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.

(Xem tiếp phần 2 ở YHSS số tới)

THUẬT NGỮ VIỆT-ANH

- Hormone kích thích phóng thích gonadotropin (gonadotropin releasing hormone – GnRH)
- Hormone hoàng thể hóa (luteinizing hormone – LH)

- Hormone kích thích nang noãn (follicle stimulating hormone – FSH)
- Dậy thì sớm phụ thuộc gonadotropin (Gonadotropin-dependent precocious puberty – GDPP)
- Dậy thì sớm không phụ thuộc gonadotropin (Gonadotropin-independent precocious puberty-GIPP)
- Hamartome vùng củ xám (tuber cinerium hamartoma)
- Động kinh thể cười (gelastic seizures)
- Hội chứng MCCune-Albright (McCune-Albright Syndrome – MAS)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Paul Saenger, M., Overview of precocious puberty. UptoDate 17.1, 2009.

Jürgen Brämwig, Angelika Dübbers, Disorders of Pubertal Development. Dtsch Arztebl Int, 2009. 106(17): p. 295-304.

Rosenfield, R., Selection of children with precocious puberty for treatment with gonadotropin releasing hormone analogs. J Pediatr, 1994. 124: p. 989.

Marshall, WA, Tanner, JM, Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child, 1970(45): p. 13.

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.

Marshall, WA, Tanner, JM, Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child, 1969(44): p. 291.